

Sonderdruck aus

Labhart, Klinik der inneren Sekretion, 2. Auflage

Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1971

Printed in Germany Nicht im Handel

XIV. Parathyreoidea

Biochemie und Physiologie des Calcium- und des Phosphatstoffwechsels

J. A. FISCHER

HABILITATIONSSCHRIFT
ZUR ERLANGUNG DER
VENIA LEGENDI DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT
ZÜRICH

1972

C. Biochemie und Physiologie des Calcium- und des Phosphatstoffwechsels

J. A. FISCHER

1. Der Stoffwechsel des Calciums

Das Calcium im Organismus ist Hauptbestandteil des Knochens (s. S. 878) und Regulator von elektrischen und biochemischen Vorgängen. Seine Konzentration wird beim Menschen im Plasma in engen Grenzen gehalten, die Konzentration des ionisierten Calciums ändert, soweit bekannt, wenig im Laufe der phylogenetischen Entwicklung der Wirbeltiere. Die Regulation von Enzymreaktionen, die Fortleitung von elektrischen Erregungen im Nervensystem, die Muskelkontraktion, die Lactation, die Magensaftsekretion und die Konzentrationsfähigkeit der Nieren hängen von der Konzentration des ionisierten Calciums im Plasma ab. Calcium ist nötig für die Blutgerinnung.

Vermutlich sterben Patienten mit einer Erhöhung des Gesamtcalciums im Plasma über 18–20 mg-% oder einer Erniedrigung von unter 4 mg-% an Herzversagen. Bei einer Hypercalcämie kommt es zum Tod mit kontrahiertem Ventrikel, früher wurde sogar das Eintreten der Kontraktur als Maß für die Konzentration des ionisierten Calciums in einer unbekannten Lösung genommen. Am Muskel gibt es mindestens vier Angriffspunkte: der zuführende Nerv, die Nervenendplatte, die Membran der Myofibrillen und das Actomyosin; hinzu kommen die mehr biochemischen Angriffspunkte bei zahlreichen Enzymreaktionen. Welcher Vorgang die Herzaktion bei einer Hypercalcämie zum Stillstand bringt ist unbekannt. Bei einer chronischen Hypercalcämie sterben die Patienten in der Regel an Nierenversagen. In diesem Kapitel werden lediglich Zusammenhänge mit Fehlregulationen und Calciumstoffwechselstörungen erwähnt und die elementaren Lebensvorgänge,



für die das Calcium wesentliches Spurenelement ist, beiseite gelassen. Für seine Funktion im Knochen sei auf S. 886 verwiesen.

a) Verteilung

Mehr als 99 % des Körpercalciums befinden sich im Skelet und in den Zähnen (s. S. 886). Der Rest verteilt sich auf die extracelluläre und intracelluläre Flüssigkeit.

Plasma: Die Calciumkonzentration wird am leichtesten im Plasma bestimmt, und die Bestimmung hat die wichtigste klinische Bedeutung. Die Konzentration des Calciums beträgt im Plasma zwischen 8,9 und 10,5 mg/100 ml je nach Meßmethode. Bei Verwendung der gleichen Methode überschreiten die Schwankungen bei normalen Kontrollpersonen $\pm 5\%$ nicht, die Schwankungen beim gleichen Individuum sind, falls die Calciumkonzentration zur gleichen Tageszeit bestimmt wird, $\pm 1\%$. Die Konzentration wird in erster Linie durch das Parathormon und durch das Calcitonin in den oben erwähnten engen Grenzen gehalten (Tabelle 1). Neben dem Parathormon führen Vitamin D und Thyroxin zu einem Anstieg, neben dem Calcitonin, Cortisol, Glucagon zu einem Abfall der Serumcalciumkonzentration.

Ein Parathormonmangel kann bei einem verspäteten Wiederanstieg der Serumcalciumkonzentration nach Infusion von EDTA, welches das ionisierte Calcium bindet, vermutet werden. Der Wiederanstieg der Serumcalciumkonzentration wird beschleunigt durch Zufuhr von Wachstumshormon, vermutlich über eine Steigerung der Calciummobilisation aus dem Knochen (GERSHBERG, 1967).

Ein Mangel an Calcitonin, das die Calciumkonzentration im Serum senkt, tritt bei thyreoidektomierten Patienten auf. Diese Patienten zeigen eine verspätete Rückkehr der Calciumkonzentration zur Norm nach intravenöser Zufuhr von Calcium (MAZZUOLI, 1966). Neben dem Calcitonin senkt das Cortisol die Serumcalciumkonzentration; eine Ausnahme bildet dabei die erhöhte Calciumkonzentration im Plasma bei Hyperparathyreoidismus und bei ausgedehnten Knochenmetastasen. Auf diesem Unterschied beruht eine Möglichkeit der Differenzierung einer Hypercalcämie beim Hyperparathyreoidismus oder anderer Pathogenese (DENT, 1962) (s. S. 965ff.).

Eine normale Serumcalciumkonzentration wird nur erreicht bei einer minimalen Zufuhr von Vitamin D und/oder Calcium und einer maximalen Zufuhr von Phosphat. Eine Erhöhung des Phosphat im Plasma geht mit einer

Tabelle 1. Die Regulation der Serumcalciumkonzentration

Calciumsteigernde Faktoren

Parathormon
Vitamin D (Überempfindlichkeit bei der Sarkoidose)
Calcium
Thyroxin
Wachstumshormon
Vitamin A
Paraneoplasie (parathormonähnliche Substanzen)
Knochenmetastasen (in erster Linie osteolytisch)

Calciumsenkende Faktoren

Calcitonin
Cortisol
Phosphat
Vitamin D-Mangel (Resistenz?)
Paraneoplasie (?)
Knochenmetastasen (in erster Linie osteoplastisch)
Glucagon

Senkung der Serumcalciumkonzentration einher. Für die feine Regulation der Serumcalciumkonzentration werden Parathormon und Calcitonin benötigt, deren Sekretion ins Plasma ihrerseits von der Konzentration des ionisierten Calciums abhängt (s. S. 903). Die Bestimmung des ionisierten Calciums wird mit einer spezifischen Elektrode vorgenommen (MOORE, 1970). Für die praktische klinische Bedeutung genügt die Messung der totalen Calciumkonzentration. Die Konzentration des diffusiblen Calciums ist abhängig von pH und von Komplexbildnern wie Phosphat, Citrat und andern organischen Anionen und deshalb Schwankungen unterworfen, die nicht immer erkennbar sind. Umgekehrt führen Schwankungen der Serumweißkonzentration zu Hyper- oder Hypocalcämien bei unveränderter Konzentration des ionisierten Calciums. Am extremsten zeigt sich dies beim Huhn, dessen Serumcalcium bis auf 30 mg-% ansteigen kann bei einem ionisierten Calcium von etwa 6 mg-%.

Das Calcium ist im Serum verteilt in 60,5 % diffusibles (46,9 % ionisiert und 13,6 % als Komplex an Bicarbonat, Phosphat und Citrat gebunden) sowie 39,5 % eiweißgebundenes Calcium (MOORE, 1970) (Abb. 1). Ähnliche Resultate finden sich bei WALSER (1961).

Differentialdiagnose der Hyper- und der Hypocalcämie s. S. 965ff., 933ff.

Die Calciumkonzentration beträgt in der extracellulären Flüssigkeit 7 mg-%, im Liquor cerebrospinalis 4,5–6 mg-%. Diese Werte entsprechen ungefähr der Konzentration des ionisierten Calciums, da das an Plasmaeiweiß gebundene Calcium nicht frei diffundieren kann.

Die intracelluläre Calciumkonzentration ist nur ungenau bestimmbar. In der Leber und in den Nieren befindet sich der größte Teil in subcellulären Partikeln. Das Cytoplasma, definiert

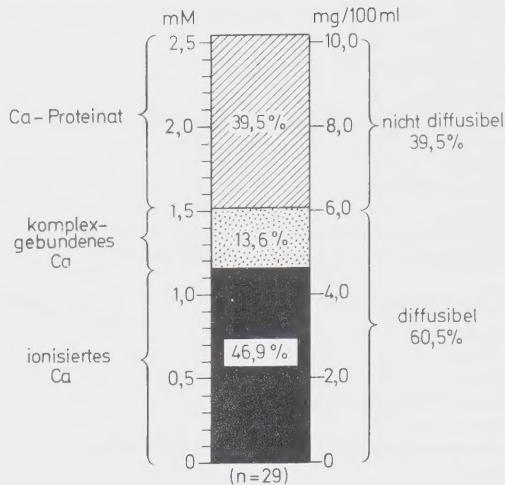


Abb. 1. Die Komponenten des gesamten Serumcalciums, wie sie sich aus der Ultrafiltration von 29 Normalseren ergeben. Die angegebenen Zahlen entsprechen den Mittelwerten der Gruppe. (Nach MOORE, 1970)

als organellenfreier Zellsaft, enthält nicht genau meßbare Mengen (THIERS, 1957; FISCHER, 1964). Es besteht ein großes Konzentrationsgefälle zwischen der extracellulären Flüssigkeit und dem Cytoplasma. Intracellulär wird das Calcium in Mitochondrien, Mikrosomen und Zellkernen gespeichert. Bei der inhomogenen Verteilung in der Zelle dürfen keine absoluten Konzentrationen angegeben werden für die intracelluläre Flüssigkeit, um so mehr als Volumen, pH, Eiweiß, Anionenkonzentration der einzelnen Räume nicht genau gemessen werden können und ein Bezugspunkt fehlt. In der Regel werden die Konzentrationen auf den Stickstoffgehalt oder auf den Nucleinsäuregehalt der Zelle oder der subcellulären Partikel bezogen. Es besteht zudem eine inhomogene Verteilung in den einzelnen Organen und man kann lediglich festhalten, daß ein Einblick in die komplexen

Verteilungsräume im Organismus schwierig ist. Einfacher ist die Messung der Calcium-Konzentration in den Erythrocyten, die nur geringe Mengen enthalten ($0,634 \mu\text{g/ml}$) (HARRISON, 1968). Die Myokardfunktion läßt sich teilweise im EKG mit der QT-Dauer beurteilen, die sich umgekehrt proportional zur Serumcalcium-Konzentration verhält.

Eine Hypercalcämie und eine rasche Zufuhr von hohen Phosphatmengen können zu einer Nephrocalzinose und zu einer Verkalkung von Organen und Gefäßen führen. Die Verkalkungen treten vorzugsweise im alkalischen Bereich auf, in der Niere und selten in der Magenschleimhaut. Ferner kommt es zu Verkalkungen in Nekrosegebieten und möglicherweise aus dem gleichen Grund bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung in der Leber. Eine Verkalkung der basalen Ganglien zeigt sich beim Hypoparathyreoidismus. Für eine vollständige Aufzählung s. DANOWSKI (1962).

b) Bilanz

Das Calcium wird im Dünndarm aufgenommen und im Darm, Urin und im Schweiß ausgeschieden. Es verläßt den Körper zudem durch den placentaren Kreislauf und in die Muttermilch (Abb. 2). Die Bestimmung der Calciumbilanz ist ungenau und zeitraubend, da sich ein Gleichgewicht zwischen den einzelnen Räumen des Knochens bei veränderter Zufuhr erst innerhalb von Wochen bis Monaten einstellen kann.

α) Calciumzufuhr

Die täglich benötigte Calciummenge beträgt etwa 0,5 g beim Erwachsenen, 1,0 g beim wachsenden Menschen und bei der schwangeren

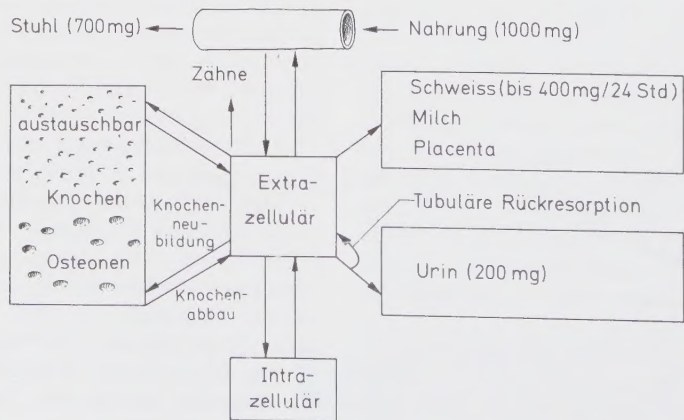


Abb. 2. Calciumstoffwechsel. Die Darstellung des austauschbaren Calciums und der Osteonen entspricht dem autoradiographischen Bild (s. S. 889)

Frau und mindestens 1,5 g bei der stillenden Frau. In westeuropäischen Ländern und in Nordamerika beträgt die Zufuhr etwa 0,5 bis 1,5 g im Tag. Sie dürfte eher etwas unter dem verlangten Minimum sein, besonders im Alter und während der Schwangerschaft, und ist mit Sicherheit unter dem Minimum in gewissen Entwicklungsländern.

Bei einer erhöhten Calciumzufuhr durch die Nahrung nimmt der Anteil des im Dünndarm resorbierten Calciums entsprechend der Sättigung der Darmschleimhaut ständig ab. Die maximale Aufnahme dürfte mit einer Zufuhr von 3—5 g/24 Std erreicht sein und 1—1,5 g/24 Std betragen (NORDIN, 1968).

Calciumabsorption. Die Calciumabsorption beschränkt sich vor allem auf den oberen Dünndarm, das Duodenum und das Jejunum. Zur Messung der Calciumabsorption stehen Methoden zur Verfügung, die mehr von wissenschaftlichem Interesse sind. Die einfachste, aber ungenaue Methode beschränkt sich auf den Vergleich zwischen Calciumaufnahme und Calciumausscheidung im Darm. Die Calciumaufnahme ist gut bestimmbar, soweit man sich über den Calciumgehalt des Trinkwassers Rechenschaft gibt. Die Calciumausscheidung im Stuhl ist zeitraubend und muß in Bilanzperioden von 3—7 Tagen durchgeführt werden. Dem Patienten wird kontinuierlich Chrom peroral verabreicht und die Calciumausscheidung auf den Chromgehalt im Stuhl bezogen (HARGREAVES, 1965). Bei einer täglichen Zufuhr von 1 g oder 15 mg/kg Körpergewicht beträgt die Ausscheidung etwa 700 mg oder 11 mg/kg Körpergewicht (Abb. 2). Der Meßfehler kann im Einzelfall bis zu 1000 mg/24 Std betragen und die Messungen müssen zeitweise in 4 Tage-Perioden während über 100 Tagen fortgesetzt werden (ISAKSSON, 1967a). Die Methode ist nicht geeignet, Unterschiede in der Körperbilanz in der Größenordnung von 100—200 mg/24 Std zu erfassen.

Die Calciumabsorption wird einfacher bestimmt mit radioaktivem ^{47}Ca . Nach peroraler Aufnahme von 5—20 $\mu\text{C}^{47}\text{Ca}$ (Halbwertszeit 4,7 Tage) wird der Anstieg der Konzentration entweder im Plasma gemessen oder die Retention mit Hilfe eines Ganzkörperzählers oder eines Szintigraphen über einzelnen Abschnitten des Skeletes, wie dem Radius festgestellt (AVIOLI, 1965; CAMERON, 1963; LUTWAK, 1965; SODE, 1968). Diese Methode ist gut reproduzierbar. Bei der Messung der spezifischen Aktivität im Plasma besteht der Nachteil, daß die Sekretion durch den Darm, die Calciumausscheidung im Urin, das Plasmavolumen und die Abwanderungsgeschwindigkeit des Calciums aus dem Plasma vor allem bei pathologischen

Fällen nicht berücksichtigt werden; bei der Ganzkörperzählung und der Szintigraphie wird eine homogene Verteilung im Skelet angenommen. Diesen Nachteilen kann begegnet werden mit der Verwendung von radioaktivem ^{47}Ca zusammen mit dem längerlebigen ^{45}Ca . Nach gleichzeitiger Verabreichung von je einem Isotop peroral und intravenös wird das Verhältnis der Ausscheidung von beiden Isotopen 24 Std später im Urin bestimmt und der Anteil des im Dünndarm resorbierten Calciums berechnet. Bei der Messung von ^{47}Ca muß der rasche Zerfall und die Ansammlung des weniger energiereichen ^{47}Sc berücksichtigt und entsprechend abgeschirmt werden (DE GRAZIA, 1965).

Der Transportmechanismus des Calciums durch die Darmschleimhaut wird im Abschnitt über das Vitamin D besprochen (s. S. 916). Im Darm führt ein Calciummangel zu vermehrter Magnesiumabsorption und ein Magnesiummangel zu vermehrter Calciumabsorption (ALCOCK, 1962). Es ist noch unklar, ob gemeinsame Transportwege für Calcium und Magnesium durch die Darmschleimhaut bestehen. Magnesiumzufuhr fördert zudem von sich aus die Calciumabsorption im Darm und führt zu einer vermehrten Calcium- und Magnesiumretention im Knochen (CLARK, 1967, 1968). Ein extremer Magnesiummangel führt bei der Ratte zu Hypocalcämie (MCMANUS, 1969). Die intestinale Calciumabsorption und die Calciumfreisetzung aus dem Knochen hängen zudem von einer minimalen Magnesiumkonzentration ab.

Vermehrte Calciumabsorption. Vitamin D, Parathormon und Wachstumshormon begünstigen die Calciumabsorption. Die Calciumabsorption wird zudem gefördert im sauren pH, bei Vermehrung des ionisierten Calciums, durch Milchezucker, eiweißreiche Ernährung mit Vermehrung der basischen Aminosäuren, während der Schwangerschaft, während des Wachstums, bei calciumarmer Ernährung und durch Phosphatmangel. Die Calciumabsorption ist vermehrt bei der Sarkoidose, möglicherweise auf Grund einer erhöhten Empfindlichkeit auf das Vitamin D.

Die Wirkung von Vitamin D und von Parathormon tritt erst innert Stunden ein, während eine Hemmung der Calciumabsorption durch intravenöse Calciuminfusion innert Minuten gemessen werden kann (BIRGE, 1969).

Verminderte Calciumabsorption. Die Calciumabsorption wird vermindert durch Nebennierenrindensteroid, Thyroxin, bei Vitamin D-Mangel, bei der Rachitis, bei der intestinalen Malabsorption mit Steatorrhoe infolge Verminde-

rung der Vitamin D-Resorption und der Calciumabsorption, da Fettsäuren unlösliche Seifen mit Calcium bilden, bei der Hyperthyreose, beim Hypoparathyreoidismus, durch Verabreichung von Alkali, Oxalat, Phytat oder Phosphat. Bei entzündlichen Prozessen im Bereich des Darms kann die Calciumabsorption nach Verabreichung von Cortisol durch eine Beeinflussung der Grundkrankheit verbessert werden.

β) Ausscheidung

Das Calcium wird durch den Darm, den Urin, den Schweiß und mit der Muttermilch ausgeschieden (Abb. 2).

Darm. Die tägliche Ausscheidung im Darm beträgt 150—450 mg oder 2—6 mg/kg Körpergewicht und entspricht etwa der Calciumausscheidung im Urin.

Die Calciumsekretion in den Stuhl wird nach intravenöser Injektion von ^{47}Ca gemessen. In der Annahme, daß die spezifische Aktivität ($^{47}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$) des ausgeschiedenen Calciums im Urin und im Stuhl gleich ist, wird aus der Ausscheidung von ^{47}Ca und ^{40}Ca im Urin und des radioaktiven ^{47}Ca im Stuhl auf die Ausscheidung des totalen Calciums im Stuhl geschlossen (LAZOR, 1963).

Niere. Die Calciumausscheidung im Urin ist abhängig von der Konzentration des ultrafiltrablen (etwa 60% des Gesamtcalciums) im Glomerulumfiltrat und von der tubulären Calciumrückresorption. Die Calciumausscheidung wird begünstigt durch eine erhöhte Zufuhr in der Nahrung, eine vermehrte Absorption im Darm wie bei der Sarkoidose, einen vermehrten Knochenabbau wie beim Hyperparathyreoidismus, bei der Hyperthyreose und bei der Acidose und eine verminderte Rückresorption in der proximalen Tubuli wie beim Morbus Cushing oder bei der Therapie mit Nebennierenrindensteroiden.

Das Calcium wird durch die Glomerula filtriert und zu 99% tubulär rückresorbiert. Kleine Unterschiede im ultrafiltrablen Calcium können deshalb zu starken Schwankungen im Urincalcium führen, ohne daß die Konzentration des totalen Calciums im Serum merkbar verändert wird. Die Ausscheidungsschwelle durch die Nieren liegt — eine normale Nierenfunktion vorausgesetzt — bei einer Serumcalciumkonzentration von etwa 8 mg-%. Bei einem Abfall der Serumcalciumkonzentration unter 8 mg-% wird nahezu alles Calcium rückresorbiert und weniger als 30 mg/24 Std ausgeschieden. Die tägliche Ausscheidung beträgt 150—450 mg bei normaler

Ernährung oder 2—6 mg/kg Körpergewicht. Bei einer calciumfreien Diät liegt die Ausscheidung unter 200 mg/24 Std. Die maximale Ausscheidung im Urin ist etwa 1 g/24 Std. Bei einem Überschreiten dieser Konzentration wird das Calcium als Nierensteine oder im Gewebe ausgefällt, bis die glomeruläre Filtration derart eingeschränkt ist, daß das Calcium nicht mehr ausgeschieden werden kann. In diesen Fällen ist nicht immer zu entscheiden, ob ursprünglich ein primärer Hyperparathyreoidismus vorgelegen hat oder ob alles Folgen sind eines sekundären oder sogar autonom gewordenen tertiären Hyperparathyreoidismus, ausgelöst durch die Hypocalcämie bei Azotämie.

Da die Calciumclearance die Kreatininclearance nie überschreitet, kann eine Sekretion von Calcium in die Tubuli weder bewiesen noch sicher ausgeschlossen werden. Die tubuläre Rückresorption wird wie die Resorption im Dünndarm durch das Parathormon gefördert und durch das Cortisol gehemmt (LAAKE, 1960).

Vermutlich werden Calcium, Magnesium und Natrium durch einen gemeinsamen, im Detail nicht bekannten Mechanismus in den Nierentubuli rückresorbiert. Infusionen mit Calcium führen zu einer gesteigerten Magnesiumausscheidung (COBURN, 1967). Magnesium führt zu einer vermehrten Calciumausscheidung in den Urin, die z.T. durch eine gesteigerte Calciumresorption im Darm bedingt sein dürfte (CLARK, 1968).

Mit Hilfe der Mikropunktion wurde die Rückresorption von Calcium und von Natrium im gleichen Bereich des proximalen Tubulus festgestellt (DUARTE, 1967). Die Calcium- und die Magnesiumrückresorption wird durch eine erhöhte Natriumzufuhr mit einer Erweiterung des extracellulären Raums gehemmt und damit die Ausscheidung im Urin gesteigert, während umgekehrt bei einer Verkleinerung des extracellulären Raums durch Thiazide die Calciumausscheidung vermindert wird. Thiazide werden deshalb bei der idiopathischen Hypercalciurie verwendet (YENDT, 1966). Desoxycorticosteroide, wie das 9 α -Fluorohydrocortison führen nur bei gleichzeitiger Natriumzufuhr zu einer Erweiterung des extracellulären Raums und nur dann zu einer Steigerung der Ausscheidung von Calcium und Magnesium in den Urin (MASSRY, 1968; SUKI, 1968). Beim Hyperparathyreoidismus ist die tubuläre Calciumrückresorption maximal gesteigert. Eine zusätzliche Belastung des Transportsystems in den Nierentubuli durch eine Infusion von Natriumchlorid führt beim Hyperparathyreoidismus im Gegensatz zu Kontrollpersonen zu einer Steigerung der Calciumausscheidung (AXELROD, 1966). Umgekehrt bewirkt eine natriumarme Ernährung bei der idio-

pathischen Hypercalciurie eine Vermehrung der tubulären Calciumrückresorption (EDWARDS, 1965).

Die Calciumausscheidung wird ferner im Urin gefördert durch Komplexbildung mit Citrat, bei Phosphatmangel, durch eine Acidose, durch Saliuretica wie die Ethacrinsäure, bei einer osmotischen Diurese und durch Kohlenhydrate. Kohlenhydrate bewirken bei Calciumoxalatsteinträgern und ihren Verwandten einen stärkeren Anstieg der Calciumausscheidung und der Calciumkonzentration im Urin als bei Kontrollpersonen (LEMANN, 1969).

Eine *Hypercalciurie* kann zu Nephrocalcinose und zu Nephrolithiasis führen, wobei Calcium nicht den einzigen Faktor für die Erkrankung darstellt. Die Steinbildung wird begünstigt durch ein alkalisches pH, wie es in der Regel beim Hyperparathyreoidismus, beim Morbus Cushing, beim primären Hyperaldosteronismus und bei Harnwegsinfekten gefunden wird. Am häufigsten finden sich Nierensteine beim Hyperparathyreoidismus, bei der idiopathischen Hypercalciurie, beim Morbus Paget, beim Morbus Cushing und bei der Inaktivitätsosteoporose, die möglicherweise auch bei der Schwerelosigkeit der Astronauten gefunden wird.

Calcium und Phosphat befinden sich im Urin in einer übersättigten Lösung, so daß Schutzsubstanzen angenommen werden müssen, welche eine Ausfällung und eine Nierensteinbildung verhindert. Phosphonate, die sich von Pyrophosphaten dadurch unterscheiden, daß sie durch die renale Pyrophosphatase nicht abgebaut werden, verhindern eine Nephrocalcinose (FLEISCH, 1968). Eine dieser Substanzen ist ferner ein noch wenig gereinigtes Peptid (HOWARD, 1968).

Eine *Hypercalciurie* führt zu einer Wasserdurese mit einer verminderten Wasserrückresorption und zu einer Vermehrung der Natriumausscheidung im Urin. Als Grund wird eine Hemmung der Wasserrückresorption in der aufsteigenden Henleschen Schlinge angenommen (SUKI, 1969; BINSWANGER, 1967). Bei einer selektiven Perfusion der proximalen und der distalen Tubuli der Ratte mit Calcium wird die Wasserrückresorption in den distalen Tubuli gehemmt. Diese werden beim Hund bei einer *Hypercalciurie* selektiv morphologisch verändert; eine Vasopressinresistenz würde dadurch erklärt (LASSITER, 1965; EPSTEIN, 1959).

Eine *Hypocalciurie* entsteht in erster Linie bei einer Verminderung der Calciumkonzentration im Serum und bei einer verminderten Zufuhr aus dem Darm bei Malabsorption oder bei peroraler Verabreichung von Phytaten und von Phosphat. Thiazide und eine natriumarme Ernährung führen zu einer Vermehrung der tubulären Calciumrückresorption. Diese werden des-

halb zur Behandlung der idiopathischen Hypercalciurie verwendet (YENDT, 1966).

Schweiß. Je nach Temperatur und Feuchtigkeit der Luft kann die Ausscheidung zwischen 20 und 365 mg/24 Std schwanken, im Durchschnitt beträgt sie 120 mg/24 Std (ISAKSSON, 1967b). Die Schweißausscheidung wird am Arm bestimmt und auf die Kaliumausscheidung bezogen, die ihrerseits durch Messung des austauschbaren Kaliums und der Kaliumbilanz für die ganze Körperoberfläche berechnet wird. Die Calciumkonzentration variiert je nach Autor zwischen 0,3 und 15 mÄq/l. Zwischen 0,1 und 0,7 mÄq/l verhält sie sich umgekehrt proportional zur Schweißsekretion (VELLAR, 1968).

Fetus. Die Calciumausscheidung durch die Placenta entspricht dem Calciumgehalt des Fetus, der bei einer Geburt am Termin etwa 30 g Calcium und 22 g Phosphor enthält. Bei einem Calciumgehalt des Erwachsenen von 1200 g entsprechen 30 g 2,5% Verlust während der Schwangerschaft, der zu einem Teil durch verstärkte Calciumresorption im Darm kompensiert wird. Im letzten Viertel werden etwa 250 mg Calcium pro Tag in den Fetus eingebaut (HYTTEN, 1964).

Lactation. Die Calciumausscheidung in der Milch beträgt etwa 50—70 g und mehr bei einer verlängerten Lactation, pro Tag etwa 500 mg. Dementsprechend empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1962) eine tägliche Calciumzufuhr von 1200—1500 mg während des 4.—9. Monats der Gravidität und von 1200 bis 2000 mg während der Lactation.

Zusammenfassung: Aus den Ausführungen geht hervor, daß die Messung der Calciumbilanz ungenau und zeitraubend ist, vor allem wegen der schlecht bestimmbar an Calcium im Stuhl und im Schweiß. Ferner kann es Wochen bis Monate dauern, bis sich ein neues Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Räumen des Knochens bei veränderter Zufuhr einstellt. Die Calciumabsorption kann mit Isotopen bestimmt werden, sie erlaubt aber nur Vergleiche zwischen einzelnen Patientengruppen mit vermehrter, verminderter oder normaler Calciumabsorption durch den Darm. Die wichtigste Bestimmung ist die Messung der Calciumkonzentration im Plasma.

2. Der Stoffwechsel des Phosphats

Phosphat und Calcium sind die Hauptbestandteile des Knochenminerals. Das Phosphat befindet sich in größeren Konzentrationen als das

Calcium in der intracellulären Flüssigkeit. Dort ist das Phosphat ein wichtiges Anion und Bestandteil der Nucleinsäuren und von energiereichen Verbindungen wie dem Adenosintri-phosphat. Phosphat ist ein Regulator der oxydativen Phosphorylierung und ein Puffer in der Zelle, im Plasma und im Urin.

a) Verteilung

Etwa 80% des Phosphats befinden sich im Knochen und in den Zähnen. Der Rest verteilt sich auf die intra- und extracelluläre Flüssigkeit, davon befindet sich etwa die Hälfte in der Muskulatur.

Plasma. Im Gegensatz zur Calciumkonzentration im Plasma, die in engen und während des ganzen Lebens in gleichen Grenzen gehalten wird, ist die Phosphatkonzentration im Plasma abhängig vom Alter. Die anorganische Phosphorkonzentration beträgt 2,5–4,0 mg/100 ml. In der Jugend ist der Wert 4,0–7,0 mg/100 ml. In der Menopause steigt die Konzentration bis 4,5 mg/100 ml. 88% des anorganischen Phosphats im Plasma sind ultrafiltrabel (WALSER, 1961). Das Phosphat ist im Plasma und im Urin Puffersubstanz, wobei die gesamte Pufferkapazität im Blut allerdings nur 5,5% beträgt (ELLISON, 1958). Zusätzlich zum anorganischen Phosphat befinden sich etwa 1 mg/100 ml Phosphor in der Form von Phosphatesteren und 8 mg/100 ml als lipidgebundenes Phosphat. Die totale Phosphorkonzentration im Plasma beträgt etwa 12,5 mg/100 ml.

Die Konzentration von anorganischem Phosphat im Plasma unterliegt ausgeprägten Tag-

und Nachtschwankungen und hängt von der zugeführten Nahrung ab (Abb. 3) (STANBURY, 1958). Das Serumphosphat ist am tiefsten am Vormittag, am höchsten am Abend. Dieser Rhythmus wird durch das Parathormon nicht beeinflusst. Nach Entfernung der Nebennieren oder der Hypophyse fehlt der normale Tag- und Nachtrhythmus der Phosphatkonzentration im Plasma und der Phosphatausscheidung im Urin. Die Schwankungen verhalten sich im Serum und im Urin parallel und können deshalb nicht auf eine Beeinflussung der tubulären Phosphatausscheidung zurückgeführt werden. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen den tageszeitlichen Schwankungen des Cortisol- und des Phosphatspiegels im Plasma (GOLDSMITH, 1965). Die Phosphatkonzentration wird beim nüchternen Patienten am Vormittag bestimmt. Serumeiweiß und Erythrocyten müssen innerhalb von 2 Std nach erfolgter Blutentnahme getrennt werden, damit das organische Phosphat im Serum nicht mitgemessen wird.

Die Phosphatkonzentration im Plasma wird beeinflusst durch die Zufuhr von Phosphat durch den Darm, durch den Ein- und Ausbau von Phosphat in den Knochen und die intracelluläre Flüssigkeit und von der Ausscheidung durch die Nieren. Vitamin D, Parathormon, Thyroxin und eine Acidose beschleunigen den Knochenabbau und damit die Freisetzung von Calcium und von Phosphat ins Plasma. Das Wachstumshormon fördert die Phosphatrückresorption in den Nierentubuli und führt zu einer erhöhten Serumphosphatkonzentration während des Wachstums und bei der Akromegalie (CORVILAIN, 1964). Parathormon und Calcitonin senken die Serumphosphatkonzentration über eine verstärkte Ausscheidung durch die Nieren, das Calcitonin zudem über eine Hemmung der Knochenresorption und das Insulin und die Glucose über eine Begünstigung der Phosphataufnahme in die intracelluläre Flüssigkeit. Aus noch ungeklärten Gründen ist die Serumphosphatkonzentration bei der gramnegativen Sepsis erniedrigt (RIEDLER und SCHEITLIN, 1969).

Differentialdiagnose der Hypophosphatämie s. S. 980.

Die Konzentration von anorganischem Phosphat in der extracellulären Flüssigkeit entspricht der Konzentration im Serum.

Im Liquor cerebrospinalis beträgt sie zwischen 1 und 2 mg/100 ml. Beim Hypoparathyreoidismus ist sie entsprechend vermehrt.

In der intracellulären Flüssigkeit befindet sich der größte Teil des Phosphats in organischer Form. Das Phosphat ist Bestandteil der Nucleinsäuren, von energiereichen Verbindungen wie dem Adenosintri-phosphat (ATP), den Hexosephosphaten und dem Kreatinphosphat. Un-

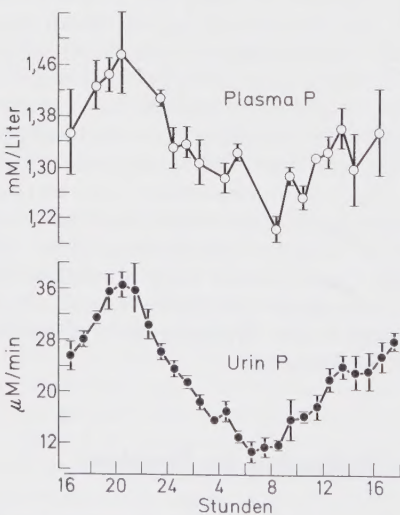


Abb. 3. Schwankungen des Serumphosphats und der Phosphatausscheidung in den Urin bei drei normalen Kontrollpersonen. (Nach STANBURY, 1958)

ter dem Einfluß von Parathormon wird Phosphat durch intracelluläre Membranen wie die Mitochondrienmembran vermehrt transportiert. Am gleichen Ort ist das Phosphat ein Regulator der ATP-Synthese und von energiereichen Verbindungen, die im Zusammenhang mit der oxydativen Phosphorylierung und der Atmungskette den Ionentransport durch die Mitochondrienmembranen ermöglichen. ATP ist ein wichtiger Energiespender für die Muskelkontraktion, für die Synthese von Zellbestandteilen und die Sekretion von Drüsen. Phosphat in organischer Verbindung nimmt eine zentrale Stellung im Organismus ein.

Ein Phosphatmangel führt zu Muskelschwäche, Nausea und zur Anorexie (LOTZ, 1968).

Im Urin bildet das Phosphat neben dem Bicarbonat und dem Ammoniak das wichtigste Puffersystem für die Ausscheidung von Wasserstoffionen. Bei einem pH von 4,8 wird das Phosphat in erster Linie als H_2PO_4^- , bei einem pH von 7,8 als HPO_4^{2-} ausgeschieden.

b) Bilanz

Das Phosphat gelangt vom Darm ins Plasma und von dort in den Knochen und in die intracelluläre Flüssigkeit. Etwa 80% werden im Urin und im Schweiß ausgeschieden. Ein Teil wird vermutlich in den Darm ausgeschieden.

α) Phosphatzufuhr

Der tägliche Bedarf von Phosphat liegt in der gleichen Größenordnung wie der Calciumbedarf und beträgt etwa 1 g (berechnet als Phosphor). Phosphat wird nur in der Form von organischen Verbindungen oder als Phosphat aufgenommen, Phosphor als Element ist toxisch.

Absorption. Die Regulation der Absorption von Phosphat im Darm ist nicht genau bekannt. Vermutlich wird das Phosphat durch passive Diffusion aufgenommen. Vitamin D, Parathormon und Wachstumshormon beschleunigen die Absorption von Calcium und damit von Phosphat; sie haben vermutlich keinen direkten Einfluß auf die Absorption von Phosphat.

Verstärkte Absorption. Bei calciumarmer Diät, bei Zufuhr von Fett und von Kationen und in einem sauren pH-Bereich.

Verminderte Absorption. Bei verminderter Calciumresorption oder einem Überwiegen von Kationen, die mit dem Phosphat irreversible Verbindungen eingehen wie Alkali, Calcium,

Strontium, Magnesium und Aluminium. Aluminiumhydroxydgel wird zur Verminderung der Phosphatabsorption bei Niereninsuffizienz therapeutisch verwendet. Organische Phosphatverbindungen wie Phytate können nicht hydrolysiert und demzufolge nicht absorbiert werden.

β) Ausscheidung

Die Ausscheidung von Phosphat erfolgt im Urin, Stuhl und im Schweiß.

Ferner werden etwa 22 g Phosphor während der Schwangerschaft in den Fetus eingebaut; der Verlust in der Muttermilch beträgt während einer durchschnittlichen Stillperiode etwa 40 g.

Niere. Die Ausscheidung von Phosphat unterliegt wie die Plasmakonzentration einem ausgeprägten Tag- und Nachtrhythmus, der auch bei fehlendem Parathormon zur Geltung kommt. Die Messung der Phosphatclearance muß deshalb immer zur gleichen Tageszeit oder am besten über 24 Std erfolgen (STANBURY, 1958) (Abb. 3). Die theoretisch genaueste Bestimmung der Phosphatausscheidung erhält man mit der Messung der maximalen tubulären Rückresorption (T_{mp}) bei wechselnder Phosphatzufuhr durch intravenöse Infusionen. Diese Untersuchung wird durch die Tatsache kompliziert, daß Phosphatinfusionen eine Hypocalcämie und damit eine erhöhte Freisetzung von Parathormon mit einer Verminderung des T_{mp} bewirken. Ferner kann ein Kaliumverlust herbeigeführt werden, der ebenfalls eine Verminderung des T_{mp} zur Folge hat (STANBURY, 1958). Die Phosphatausscheidung wird in erster Linie als tubuläre Rückresorption (TRP), als Phosphatexkretionsindex (PEI) oder als maximale tubuläre Phosphatrückresorption bestimmt (NORDIN, 1965). Phosphat wird durch die Glomeruli filtriert und in den Tubuli zu 85–95%, bei hoher Phosphatzufuhr durch Infusion bis zu nur 38% selbst beim Hypoparathyreoidismus, rückresorbiert (FAIRHURST, 1963). Das Verhältnis der Phosphatclearance zur Kreatininclearance ergibt die tubuläre Phosphatrückresorption (für die Berechnung s. S. 982). Bei einer erhöhten Phosphatkonzentration im Plasma und damit in den Nierentubuli wird erwartungsgemäß eine maximale Steigerung der Rückresorption erreicht. Die Berechnung des Phosphatexkretionsindex (s. S. 982) beruht deshalb darauf, daß die tubuläre Phosphatausscheidung in Abhängigkeit von Plasmakonzentration des Phosphats beurteilt wird. Der Phosphatexkretionsindex scheint für die Beurteilung eines Hyperparathyreoidismus ein besseres Maß zu sein als die tubuläre Phosphatrückresorption (s. S. 982). Die maximale tubuläre Phosphat-

rückresorption kann direkt gemessen oder einfacher in einem Nomogramm abgelesen werden (BUJOVET, 1969).

In den proximalen Nierentubuli besteht wahrscheinlich ein gemeinsamer Transportmechanismus für Glucose und für Phosphat; unter dem Einfluß von Parathormon wird vermehrt Glucose rückresorbiert. Eine Vermehrung der maximalen Glucoserückresorption (T_m) wird deshalb bei der Differentialdiagnose einer Hypercalcämie als ein Zeichen für einen Hyperparathyreoidismus gewertet (TRANSBOL, 1967).

Neben der Rückresorption in den proximalen Nierentubuli wird Phosphat in den distalen Tubuli bei Amphibien, bei Vögeln und bei hochdosierter Phosphatzufuhr auch beim Menschen vermehrt sezerniert. Die Phosphatclearance übersteigt dabei die glomeruläre Clearance (WEBSTER, 1967).

Die Ausscheidung von Phosphat im Urin hängt von der Zufuhr durch die Nahrung, von der Plasmakonzentration und von Faktoren, welche die tubuläre Rückresorption oder Sekretion beeinflussen.

Die renale Phosphatausscheidung wird *vermehrt* durch das Parathormon, durch Calciumzufuhr auch nach Parathyreidektomie, durch Cortisol, Oestrogene, Thyroxin, erhöhte Eiweißzufuhr, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Acidose und durch Bicarbonatzufuhr. Die Ausscheidung von Phosphat im Urin ist in der Regel beim primären Hyperparathyreoidismus erhöht, sofern die Nierenfunktion nicht wesentlich eingeschränkt ist; sie kann beim sekundären Hyperparathyreoidismus, bei der Rachitis und bei der Osteomalazie, bei der Hyperthyreose, bei der Acidose (intensive Muskeltätigkeit, Diabetes), bei Hunger und bei großer Zufuhr von Phosphat, bei der Gicht, bei der akuten Inaktivitätsosteoporose, bei vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen, vor allem nach Behandlung mit Oestrogenen, bei der Vitamin D-Intoxikation, bei der Sarkoidose, bei Tubulopathien (renal tubuläre Acidose, Pyelonephritis) und bei der Vitamin D-resistenten Rachitis erhöht sein. Für die Diagnose eines Hyperparathyreoidismus sind die Ausscheidung von Phosphat und selbst der Phosphatexkretionsindex in gewissen Fällen schlecht verwertbar, da sie bei allen Hypercalcämieformen erhöht sein können.

Bei einer Urämie kommt es zur renalen Osteopathie, die grundsätzlich mit einer Verminderung der Serumcalciumkonzentration einhergeht. Die Phosphatausscheidung ist erst bei stark eingeschränkter glomerulärer Filtration vermindert, da die tubuläre Phosphatrückresorption als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus bei der Hypocalcämie ebenfalls vermindert ist (FALLS, 1966) (s. S. 903). Angio-

tensin vermindert die Ausscheidung von Phosphat, Natrium, Chlorid, Calcium und Magnesium vermutlich über eine Hemmung der Nierendurchblutung (BRODEHL, 1966).

Die Ausscheidung von Phosphat wird *vermindert* durch Wachstumshormon, Insulin und Hydrocortisol. Sie ist demzufolge vermindert im Wachstum und beim Hyperinsulinismus. Ferner ist sie vermindert bei Schwangerschaft, Lactation, Vitamin D-Mangel und intestinaler Malabsorption bei einer Einschränkung der Nierenfunktion, beim Hypoparathyreoidismus, nach Parathyreidektomie, bei gewissen Fällen mit idiopathischer Hypocalcämie, beim Morbus Addison und bei vorwiegend osteoplastischen Knochenmetastasen.

Im Urin wird ein Teil des Phosphats in der Form von Pyrophosphaten ausgeschieden, die vermutlich aus dem Knochen stammen (s. S. 920). Die Phosphatausscheidung ist beim Hyperparathyreoidismus gleichzeitig wie die Pyrophosphatausscheidung und die Ausscheidung von Hydroxyprolinen erhöht (AVIOLI, 1966).

Schweiß. Die Phosphatausscheidung wurde bis jetzt im Schweiß nicht direkt bestimmt. Die Calcium- und die Stickstoffausscheidung wird im Schweiß bestimmt und die Phosphatausscheidung unter der Annahme berechnet, daß sich das Verhältnis zwischen Phosphat- und Calcium- bzw. Stickstoffausscheidung nicht von der Gesamtkörperbilanz unterscheidet. Die Ausscheidung im Schweiß beträgt im Durchschnitt 125 mg/Tag (ISAKSSON, 1967).

Darm. Die Menge des in den Darm, vermutlich zusammen mit dem Calcium, sezernierten Phosphats ist nicht bekannt.

3. Der Stoffwechsel des Knochens

a) Struktur und Biochemie des Knochens

Der Knochen besteht aus Zellen, der organischen Knochenmatrix (zur Hauptsache Kollagen, Mucopolysaccharide) und dem Knochenmineral (zur Hauptsache Calcium und Phosphat).

Bei der Knochenneubildung kommt es vorerst zur Synthese der Knochenmatrix, in die hinein Calciumphosphat abgelagert wird, aus dem sich *Hydroxyapatit* bildet. Die Knochensubstanz setzt sich aus einem anorganischen Mineralanteil (etwa 70%) und der organischen Knochenmatrix (etwa 30%) zusammen.

Makroskopisch setzt sich der Knochen aus *spongiösen* und *kompakten* Teilen zusammen.

Die Spongiosa besteht aus Trabekeln. Der kompakte Knochen ist lamellär gebaut. Er befindet sich in den subperiostalen Teilen des Skeletes und in den Diaphysen der langen Röhrenknochen. Für den Aufbau des kompakten Knochens ist die Gliederung im *Osteone* charakteristisch. Diese sind histogenetisch, trophisch und mechanisch definierte Einheiten. Sie setzen sich zusammen aus einem engen Haverschen Kanal mit Osteoblasten oder indifferenten Zellen, Arterien, Capillaren, Venen und Nervenfasern, um den schalenförmig die Knochen substanz angelagert ist. Zwischen diesen Schalen befinden sich die Osteocyten. Für die detaillierte Beschreibung der Anatomie des Knochens sei auf die entsprechenden Lehrbücher verwiesen.

α) Knochenzellen

Der Knochen ist von der extracellulären Flüssigkeit wahrscheinlich durch eine celluläre Membran getrennt. Einen Hinweis, daß die Knochen substanz von einer Membran umgeben ist, gibt die Beobachtung von NEUMAN (1969), der im sog. Knochenwasser 6mal mehr Kalium als in der extracellulären Flüssigkeit gefunden hat. Die Ernährung und der Flüssigkeitsaustausch wird durch Zellen bewerkstelligt, welche die Knochenneubildung und den Knochenabbau steuern.

Undifferenzierte Mesenchymzellen entwickeln sich zu Osteoblasten, aus denen ihrerseits die Osteocyten hervorgehen. Diese Reihenfolge konnte mit Hilfe von tritiummarkiertem Thymidin autoradiographisch festgehalten werden. Es geht daraus hervor, daß der Einbau von Thymidin in die Desoxyribonucleinsäure und die Zellteilung in undifferenzierten Mesenchymzellen stattfindet, aus denen sich Osteoblasten und Osteocyten einerseits und Osteoclasten andererseits entwickeln.

Die *Osteoblasten* kommen nur in wachsenden Osteonen vor. Sie sind für die Knochenneubildung verantwortlich. Das Cytoplasma der Osteoblasten ist reich an Ribonucleinsäuren, die die Proteinsynthese steuern und an histochemisch nachweisbaren Enzymen wie die alkalische und die saure Phosphatase. Die Osteoblasten sezernieren die organische *Knochenmatrix* und haben dafür einen gut entwickelten Golgiapparat zur Verfügung (YOUNG, 1964).

Ausdruck einer verstärkten Osteoblastentätigkeit ist die Vermehrung der Konzentration der *alkalischen Phosphatase* im Plasma. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase geht parallel mit einer Vermehrung der isotopenkinetisch meßbaren *Accretion* (s. S. 894). Es besteht bei der gleichen Patientengruppe keine

gute Korrelation zur Knochenresorption (KLEIN, 1964).

Eine elektrophoretische Trennung der alkalischen Phosphatasen aus Placenta, Leukocyten und Dünndarm ist möglich. Die Trennung der wichtigsten Fraktionen aus der Leber und den Osteoblasten ist zur Zeit mit Hitzeinaktivierung nur unbefriedigend durchführbar (POSEN, 1967). Die alkalische Phosphatase des Knochens wird im Gegensatz zur Leberphosphatase durch Hitze inaktiviert. Während der Schwangerschaft ist die hitzestabile alkalische Serumphosphatase leicht erhöht.

Bei einer normalen Leberfunktion ist die alkalische Phosphatase in der Regel ein Maßstab einer erhöhten Osteoblastentätigkeit. Ein familiär auftretender Mangel an alkalischer Phosphatase (die *Hypophosphatasie*) führt zu einer gestörten Knochenneubildung und zu einer starken Vermehrung des Osteoids. Dieser Mangel deutet daraufhin, daß die alkalische Phosphatase wesentlicher Bestandteil der Knochenneubildung ist (BARTTER, 1966). Die *Hyperphosphatasie* oder familiäre Osteoektasie geht einher mit einer starken Vermehrung der Osteoblasten und der Knochenneubildung, die mit Tetrazyklinmarkierung nachgewiesen werden kann (THOMPSON, 1969). Die Mineralisation des Knochens ist dabei ungenügend. Die reifen Osteone sind gegenüber unreifen Osteonen anstelle der Osteoblasten mit indifferenten Zellen („*endosteal lining cells*“) ausgekleidet.

Zwischen den Lamellen des kompakten Knochens befinden sich die *Osteocyten*, die mit Hilfe von langen Fortsätzen durch enge Kanälchen untereinander verbunden sind. Wie in den Osteoblasten sind in den Osteocyten histochemisch alkalische Phosphatase und zahlreiche Hydrolasen nachgewiesen worden, hingegen keine saure Phosphatase. Im wesentlichen unterscheidet sich der Osteocyt nicht vom Osteoblasten, aus dem er hervorgeht (VAES, 1967). Die Osteocyten steuern die Knochenneubildung und den Knochenabbau (BÉLANGER, 1969). Demgegenüber beeinflussen plurinucleäre *Osteoclasten* nur den Knochenabbau (s. S. 889).

β) Knochenmatrix

Die Knochenmatrix besteht zu 90—95% aus Kollagen, einem Eiweiß, das als Aminosäuren vor allem Glycin (etwa 30%), Prolin (12%) und Hydroxyprolin (10%) enthält. Die Kollagensynthese wird eingeleitet durch die Osteoblasten. Freie Aminosäuren werden von den Osteoblasten aufgenommen und an die Ribosomen angelagert und dort zu Protokollagen-Polypeptiden synthetisiert. Erst dann wird das bereits in Protokolla-

gen eingebaute Prolin in Hydroxyprolin hydroxyliert. Diese Reaktion verlangt die Anwesenheit von Ascorbinsäure. Das Tropokollagen wird in die extracelluläre Flüssigkeit sezerniert und dort vorerst in „neutralsalzlösliche“ und später in „unlösliche“ durch ein Netzwerk untereinander verbundene Kollagenfibrillen umgebaut (PROCKOP, 1967) (Abb. 4). Das Kollagen setzt sich aus drei langgezogenen helixartigen Polypeptidketten zusammen mit einem Molekulargewicht von über 350000. Autoradiographisch nachgewiesene Aminosäuren wie das Glycin und das Prolin sind Hauptbestandteile des Kollagens. Prolin wird selektiv vorerst innert 30 min in die Osteoblasten eingebaut und erscheint von dort innert 4 Std im Osteoid und später in der mineralisierten Knochenmatrix (CARNIERO, 1959). Neben dem Kollagen bilden 1—2% der Knochenmatrix die *Knochengrundsubstanz*, die sich vor allem aus Mucopolysacchariden wie dem Chondroitinsulfat zusammensetzt.

Wahrscheinlich bestimmt die Matrixmasse die Ausdehnung des Skeletes und die Orientierung der Knochenkristalle.

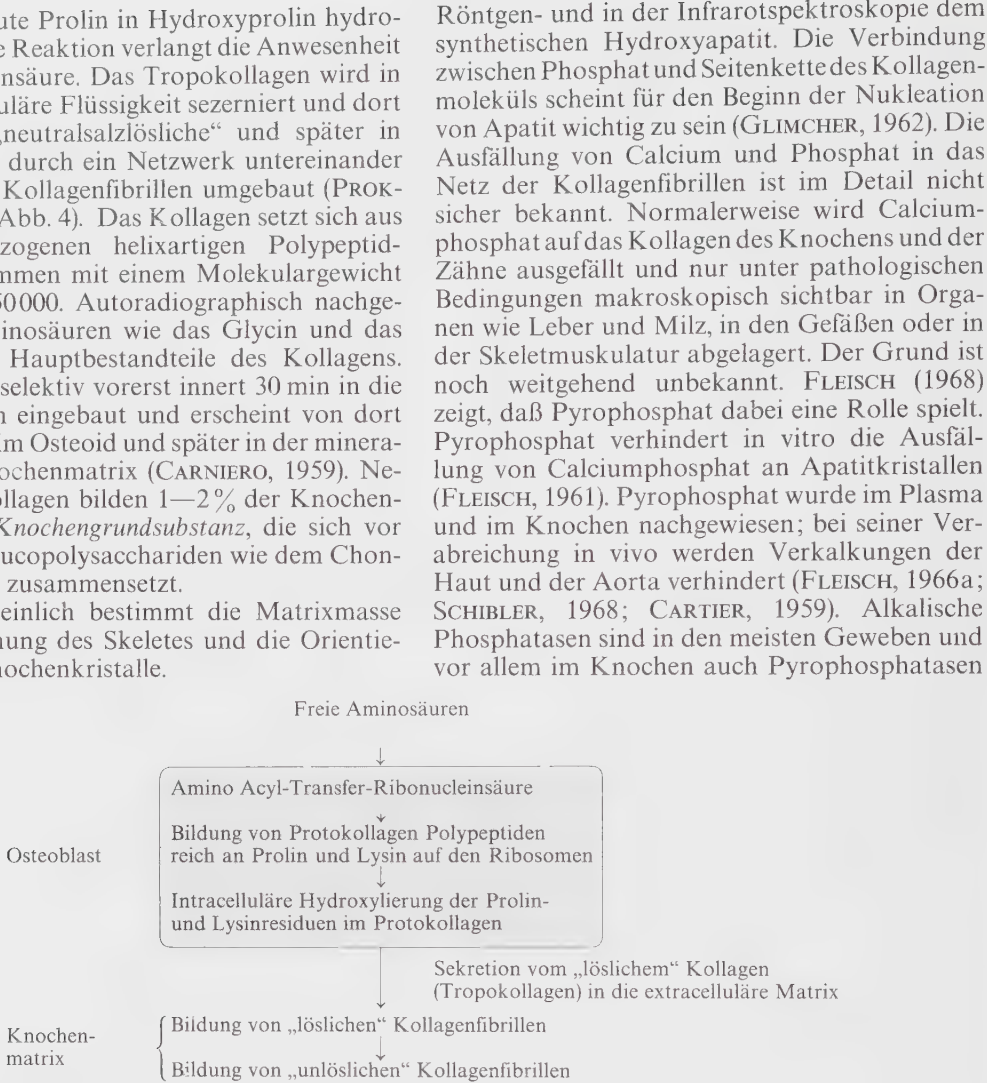


Abb. 4. Kollagenbiosynthese im Osteoblast und in der Knochenmatrix. (Nach PROCKOP, 1967)

γ) Knochenmineral

Das Knochenmineral setzt sich zur Hauptsache aus Calcium und Phosphat zusammen in der Form von amorphen Calciumphosphatsalzen und von Hydroxyapatit. An der Übergangszone von amorphem Calciumphosphat im Osteoid zum Apatit wird gleichzeitig mit der Apatitbildung Tetracyclin eingelagert. Die Fläche der mit Tetracyclin markierten Oberfläche gibt ein Maß für die Mineralisierungsgeschwindigkeit des Skeletes und damit der Knochenneubildung (s. S. 891). Ferner enthält der Knochen gegenüber dem Apatitgehalt geringe Mengen Carbonat (6%), Nitrat (1%), Natrium (0,7%), Magnesium (0,7%) und Fluor (Spuren) (NEUMANN, 1958). Die Apatitkristalle messen etwa 50—100 × 200—250 × 450—500 Å und entsprechen in der

Röntgen- und in der Infrarotspektroskopie dem synthetischen Hydroxyapatit. Die Verbindung zwischen Phosphat und Seitenkette des Kollagenmoleküls scheint für den Beginn der Nukleation von Apatit wichtig zu sein (GLIMCHER, 1962). Die Ausfällung von Calcium und Phosphat in das Netz der Kollagenfibrillen ist im Detail nicht sicher bekannt. Normalerweise wird Calciumphosphat auf das Kollagen des Knochens und der Zähne ausgefällt und nur unter pathologischen Bedingungen makroskopisch sichtbar in Organen wie Leber und Milz, in den Gefäßen oder in der Skelettmuskulatur abgelagert. Der Grund ist noch weitgehend unbekannt. FLEISCH (1968) zeigt, daß Pyrophosphat dabei eine Rolle spielt. Pyrophosphat verhindert in vitro die Ausfällung von Calciumphosphat an Apatitkristallen (FLEISCH, 1961). Pyrophosphat wurde im Plasma und im Knochen nachgewiesen; bei seiner Verabreichung in vivo werden Verkalkungen der Haut und der Aorta verhindert (FLEISCH, 1966a; SCHIBLER, 1968; CARTIER, 1959). Alkalische Phosphatasen sind in den meisten Geweben und vor allem im Knochen auch Pyrophosphatasen

(RUSSELL, 1968). Möglicherweise begünstigt die Pyrophosphatase im Knochen einen beschleunigten Abbau der Hemmkörper der Verkalkung, der Pyrophosphate. Dabei kommt es zu einer Ausfällung von Calcium und von Phosphat (FLEISCH, 1968).

Voraussetzung für eine gute Verknöcherung des Skeletes ist eine normale Serumcalcium- und/oder Phosphatkonzentration. NEUMANN (1958) zeigt in vitro, daß sich Calcium und Phosphat im Serum in einer gegenüber dem Hydroxyapatit übersättigten Lösung befinden und deshalb eine Ausfällung begünstigt wird. Bei einer Verminderung wird die Verkalkung verschlechtert; umgekehrt kann ein Abfall der Calciumkonzentration in der extracellulären Flüssigkeit bei einer vermehrten Knochenneubildung, z.B. bei mit Vitamin D behandelten rachitischen

Kindern beobachtet werden, bei denen das Skelet plötzlich vermehrt mineralisiert wird. Täglich werden etwa 500 mg Calcium aus der extracellulären Flüssigkeit in den Knochen neu eingebaut und entsprechend etwa gleichviel alter Knochen durch Knochenresorption zerstört. Daneben wird Calcium ständig ausgetauscht zwischen dem Apatit der Oberfläche und der extracellulären Flüssigkeit. Diese beiden Austauschvorgänge können mit Radium autoradiographisch getrennt während über 30 Jahren beobachtet werden. Radioaktives $^{226}\text{Radium}$ und $^{90}\text{Strontium}$, das beim Zerfall der Atombomben freigesetzt wird, sind dann zu einem großen Teil irreversibel an den Knochen gebunden (ROWLAND, 1960). Die „hot spots“ sind deutlich sichtbar und entsprechen Knochenanbauflächen, die zur Zeit der Aufnahme der Isotope durch den Körper gebildet wurden. Gleichzeitig verteilt sich radioaktives Calcium diffus als austauschbares Calcium an der ganzen Oberfläche des Knochenminerals. Das diffus verteilte Calcium wird vermutlich zu einem großen Teil unabhängig vom Knochenstoffwechsel ausgetauscht. Bei diesem Vorgang bleibt die Summe der Calciumionen in der extracellulären Flüssigkeit und im Knochen konstant. Etwa 50 % des Radium ist nach 20–30 Jahren diffus verteilt (MARSHALL, 1959; ROWLAND, 1960). Mit zunehmendem Alter des Skelets wird mehr Wasser verdrängt durch die Apatitkristalle, so daß der fertiggebildete Knochen nun noch 3–5 % Wasser enthält.

b) Anbau und Abbau des Knochens

Für die am Knochen wirksamen Hormone und für das Vitamin D sind zur Zeit nur *celluläre* Angriffspunkte bekannt, die ihrerseits die Knochenneubildung und den Knochenabbau steuern.

Gleichzeitig und an verschiedenen Stellen des Knochens geht die Knochenneubildung und die Resorption vor sich. Unter *Knochenumbau* versteht man die Summe von beiden Vorgängen. Häufig sind beide Vorgänge gesteigert oder vermindert. Diese werden hormonell gesteuert und verlangen die Anwesenheit von Vitamin A und D, Ascorbinsäure und eine genügende Eiweißzufuhr (s. S. 918 und Tabelle 3).

Knochenneubildung. Der Knochenneubildung geht beim Embryo entweder eine Bildung von Knorpel voraus (enchondral) oder der Knochen wird direkt aus Bindegewebe gebildet (membranös). Während des ganzen Lebens findet ein fortschreitender Knochenumbau statt. Die Knochenneubildung wird durch Osteoblasten und

Osteocyten gesteuert und beschränkt sich vor allem auf die Synthese der Knochenmatrix und den Einbau des Knochenminerals. Diese werden im Zusammenhang mit der Struktur und der Biochemie des Knochens besprochen (s. S. 886).

Knochenresorption. Die Knochenresorption wird durch die Osteoclasten und zu einem Teil durch die Osteocyten gesteuert, die ihrerseits Substanzen freisetzen, die die Knochenmatrix auflösen und Calcium und Phosphat freisetzen. Damit wird das Calcium $\times$ Phosphatprodukt erhöht. Das Calcium stammt entweder aus altem Knochen, der durch celluläre Resorption zerstört wird oder aus dem austauschbaren Calciumraum in erster Linie aus nicht voll mineralisierten Osteonen. Bei einem Abfall des Calcium $\times$ Phosphatprodukts im Plasma wird sofort Calcium aus dem austauschbaren Teil des Knochens freigesetzt (ROSENBAUM, 1964). Erst später kommt die Knochenresorption in Gang und Apatitkristalle werden durch Osteoclasten und Osteocyten unter dem Einfluß des Parathormons aufgelöst und Calcium wird in erster Linie aus dem alten, nicht austauschbaren Teil des Knochens freigesetzt.

Der rasche Einbau und der Ausbau von Calcium im Knochen wird möglicherweise durch *Osteocyten* reguliert. Die Fortsätze der Osteocyten sind gegenüber dem Knochen durch eine Schicht von amorphem Calciumphosphat abgegrenzt (BAUD, 1968). Ein Hof um die Osteocyten herum deutet auf einen vermehrten Knochenabbau und damit eine erhöhte Calciumfreisetzung (BÉLANGER, 1969) (s. S. 905). Die plurinucleären *Osteoclasten* werden unter dem Einfluß von Parathormon erst innert Stunden bis Tagen gebildet und bewirken eine Auflösung der Mineralsubstanz des Knochens, welche KÖLLIKER bereits 1873 anschaulich beschrieben hat. Bei den histochemisch nachweisbaren Enzymen überwiegt die saure Phosphatase, die beim Hyperparathyreoidismus selten auch im Plasma erhöht ist. Es stellt sich dabei prinzipiell die Frage, ob sie Osteoclasten lediglich Abräumzellen sind oder ob sie die Knochenauflösung einleiten und steuern. Histologisch und elektronenmikroskopisch (HANCOX, 1963) und in Knochenzellkulturen in vitro (GAILLARD, 1961) konnte die Annahme von KÖLLIKER bestätigt werden, daß die Bildung der Osteoclasten der Knochenauflösung vorausgeht. Die Osteoclasten lösen in erster Linie den Knochen auf und phagocytieren das Knochenmineral zum mindesten nur vorübergehend. Dies geht aus autoradiographischen Versuchen mit Plutonium hervor, das sukzessive an der Knochenoberfläche und im Cytoplasma der Osteoclasten beobachtet werden kann (ARNOLD, 1957).

Die Osteoclasten haben einen Bürstensaum und elektronenmikroskopisch nachweisbar zahlreiche Vacuolen und Bläschen (GONZALES, 1961). In den Mitochondrien befinden sich dunkle Körner, die vermutlich Calciumphosphatkristallen entsprechen (PEACHEY, 1964).

Die Auflösung des Apatits wird begünstigt durch eine Senkung des pH, durch Chelatbildung und durch Austausch von Calciumionen mit Kationen wie Natrium. Bei der Ansäuerung müßte das pH lokal unter 6,8 gesenkt werden, ein Abfall, der bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte. Die Calciumbilanz wird deutlich negativer, wenn das pH im arteriellen Blut gesenkt wird, dennoch ist nicht bewiesen, ob ein vermehrter Knochenabbau und/oder eine vermehrte Calciumausscheidung durch die Nieren die primäre Ursache der negativen Calciumbilanz ist (LEMANN, 1966; REIDENBERG, 1966). Der beste Chelatbildner, das Citrat, kommt im Knochen und im Plasma nur in ungenügender Konzentration vor; für einen Ionenaustausch, der eine signifikante Auflösung der Knochenoberfläche bewirken könnte, fehlen bis jetzt die Unterlagen.

Möglicherweise spielt auch hier Pyrophosphat eine Rolle. Diese Substanz hat die Eigenschaft, nicht nur die Bildung, sondern auch die Auflösung von Apatitkristallen zu hemmen. Da Pyrophosphat normalerweise im Knochen anwesend ist, könnte diese Eigenschaft auch in vivo von Bedeutung sein. Bei der Knochenresorption müßte nach dieser Auffassung die die Kristalle überziehende Schicht, das Pyrophosphat zerstört werden (FLEISCH, 1966b, 1968) (s. S. 920).

Ähnlich wie das Knochenmineral kann auch die Knochenmatrix entweder durch Säuren- oder Ionenaustausch aufgelöst — hier fehlen wiederum stichhaltige Resultate — oder sehr viel eher durch Enzyme, die in den Osteoclasten oder Osteocyten gebildet werden, abgebaut werden. Parathormon fördert den enzymatischen Abbau des Kollagens, wobei unbewiesen bleibt, ob es sich dabei um einen primären Angriffspunkt handelt (VAES, 1967).

Die Knochenresorption wird vor allem gefördert durch Parathormon, Thyroxin, Vitamin A, D und Heparin und gehemmt durch Calcitonin.

c) Methoden zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels

Die Knochenneubildung und der Knochenabbau können histologisch (morphometrisch), radiologisch, durch Messung der Konzentration von Calcium, Phosphat, Citrat, der alkalischen und

der sauren Phosphatase im Plasma und der Hydroxyprolinausscheidung in den Urin, ferner isotonenkinetisch und durch physikalische und chemische Analysen des Knochens beurteilt werden. Es wird auf die entsprechenden Abschnitte über die Klinik der Knochenstoffwechselstörungen verwiesen (s. Index). Es soll hier lediglich eine Auswahl der Methoden beschrieben werden, die sich noch im Experimentalstadium befinden, aber wesentlich zum Verständnis der Knochenstoffwechselstörungen beigetragen haben.

α) Morphometrie des Knochens

Die Messung der Knochenneubildung und des Knochenabbaus kann histologisch, autoptisch und bioptisch erfaßt werden. Es wird hier nur auf die bioptischen Befunde eingegangen, die mit den Autopsiebefunden übereinstimmen. Die heute angewandte bioptische Technik besteht in der Entnahme eines zusammenhängenden Cylinders aus dem Beckenkamm oder aus einer Rippe. Besonders einfach ist die Entnahme eines Knochenzylinders aus dem Beckenkamm, sie kann ambulant durchgeführt werden. Sie eignet sich zudem zur Beurteilung des Verlaufs einer Knochenstoffwechselstörung, da sie mehrmals durchgeführt werden kann. Ein geeignetes Instrumentarium wurde durch BURCKHARDT (1966) entwickelt. Es versteht sich von selbst, daß zur exakten morphometrischen Beurteilung von Knochenbiopsien eine genügende Zahl von normalen Vergleichsfällen aus allen Altersklassen Voraussetzung ist.

Eine massive Vermehrung von Osteoid als Ausdruck einer verminderten Mineralisation des Skeletes zeigt sich bereits in unentkalkten Knochenschnitten. Für eine differenzierte Beurteilung von Knochenbiopsien müssen unentkalkte Schnitte quantitativ morphometrisch ausgemessen werden (FROST, 1963; MERZ und SCHENK, 1970a; JOWSEY, 1966) (Abb. 5, 6).

Die Knochenneubildung wird entweder mikroradiographisch oder mit Hilfe einer Tetracyclinmarkierung ausgewertet. Beide Methoden geben ähnliche Resultate. Die Mikroradiographie beruht darauf, daß der Knochenschnitt mit Röntgenstrahlen photographiert wird und die strahlendurchlässigen (Osteoidbezirke) auf einer Mikrophotographie unterschieden werden (JOWSEY, 1966) (Abb. 5). Die Mikroradiographie gibt ein Maß für die mit Osteoid bedeckte Oberfläche; sie sagt nichts darüber aus, ob eine Zunahme von Osteoid durch eine Vermehrung der Knochenneubildung oder durch eine verminderte Mineralisation des Skelets bedingt ist.



Abb. 5. Unentkalkter Knochenschliff einer Rippencorticalis. 80:1. Mikroradiographie. Strahlendurchlässige wenig mineralisierte junge und strahlendichte alte Teile des Skelets (SCHENK, 1969 a)

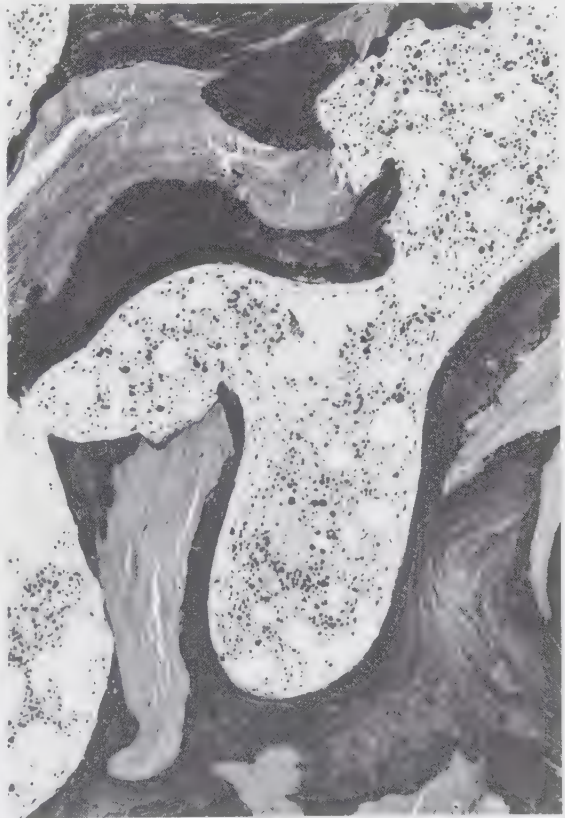
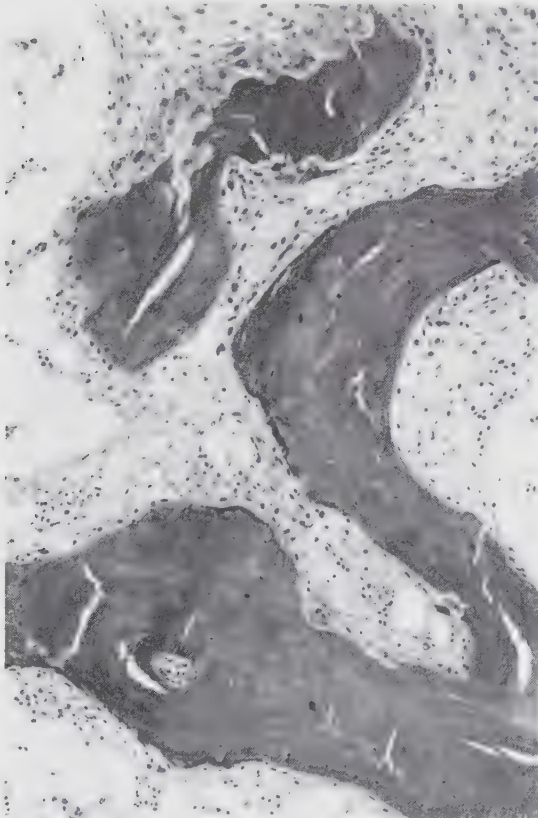


Abb. 6a u. b. Unentkalkte Knochenschnitte aus Beckenkammbohrbiopsien, 5 μ , Goldner Färbung, 110:1. a Primärer Hyperparathyreoidismus mit Fibroosteoclasie (♀ 52jährig). b Osteomalacie bei intestinaler Malabsorption (idiopathische Spruce) (♂ 57jährig). Das rot gefärbte Osteoid erscheint dunkelgrau (gleiche Vergrößerung) (SCHENK, 1969 a)

Im Gegensatz zur Mikroradiographie erlaubt die Tetracyclinmarkierung des Skelets diese Aussage in vermehrtem Maß. Tetracycline werden nur im metabolisch aktiven Knochen an

der Übergangszone vom Osteoid zum Apatit eingebaut und von dort in den verkalkten Knochen transportiert (FROST, 1963; MÜLLER und SCHENK, 1966). Dem Patienten wird 1 g Tetra-

cyclin (4×250 mg) über 24 Std 4—6 und evtl. schon 10—30 Tage vor Entnahme einer Knochenbiopsie verabreicht. Bei Entnahme der Knochenbiopsie kann in den Rippen die Verschiebung der Tetracyclinmarke von der Knochenoberfläche in dem verkalkten Knochen gemessen werden und das Volumen des neugebildeten Knochens als Anbauvolumen pro Volumen Knochen pro Jahr berechnet werden. Am Beckenkamm wird mit Hilfe der Tetracyclinmarkierung zwischen aktiven, tetracyclinmarkierten und ruhenden, nicht markierten Osteoidsäumen unterschieden. Im weiteren gibt die Zahl der Osteoblasten pro Osteoidoberfläche eine Möglichkeit zur Beurteilung der Knochenneubildung (MERZ, 1970a).

Der *Knochenabbau* wird durch Messung der Resorptionsoberfläche beurteilt. Dabei wird unterschieden zwischen Howshipschen Lacunen mit und ohne Osteoclasten. Das momentan beste Maß für die Aktivität der osteoclastischen Resorption gibt der Osteoclastenindex, die Messung der Anzahl Osteoclasten $\times 100$ pro mm^2 Knochenoberfläche in der Spongiosa des Beckenkamms. Der Osteoclastenindex beträgt nach SCHENK (1969) $2,6 \pm 1,1$ bei über 100 Kontrollpersonen zwischen 20 und 80 Jahren. Beim Hyper-

parathyreoidismus ist der Osteoclastenindex normal oder erhöht. Die Fibroosteoclasie ist in etwa 10—20% der Fälle so ausgeprägt, daß sie auch rein qualitativ erfaßt werden kann (Abb. 6a). Diese Patienten zeigen in der Regel auch radiologisch sichtbare subperiostale Resorptionszonen in den Phalangen der Finger (s. S. 951). Umgekehrt gibt es sichere Fälle mit primärem Hyperparathyreoidismus mit normaler Osteoclastenzahl, bei denen ein Überwiegen der Gegenregulation durch das Calcitonin möglich erscheint (BINSWANGER, 1968a).

Unabhängig von Knochenneubildung und Knochenabbau wird die *Spongiosadichte* als prozentualer Anteil im Knochen trabekel in einer Schnittfläche gemessen. Diese gibt ein Maß für den Grad einer *Osteoporose*. Die Osteoporose wird als Substanzverlust des Knochens definiert (FROST, 1963; MERZ, 1970b) (Abb. 7). Über die verschiedenen Pathogenesen der Osteoporosen s. S. 896.

Es seien lediglich die Hyperthyreose und der M. Cushing als Beispiele herausgegriffen, da diese den Wert der morphometrischen Beurteilung der Histologie des Knochens besonders eindrücklich zeigten. Beiden gemeinsam ist ein Substanzverlust des Knochens, d.h. eine Osteo-

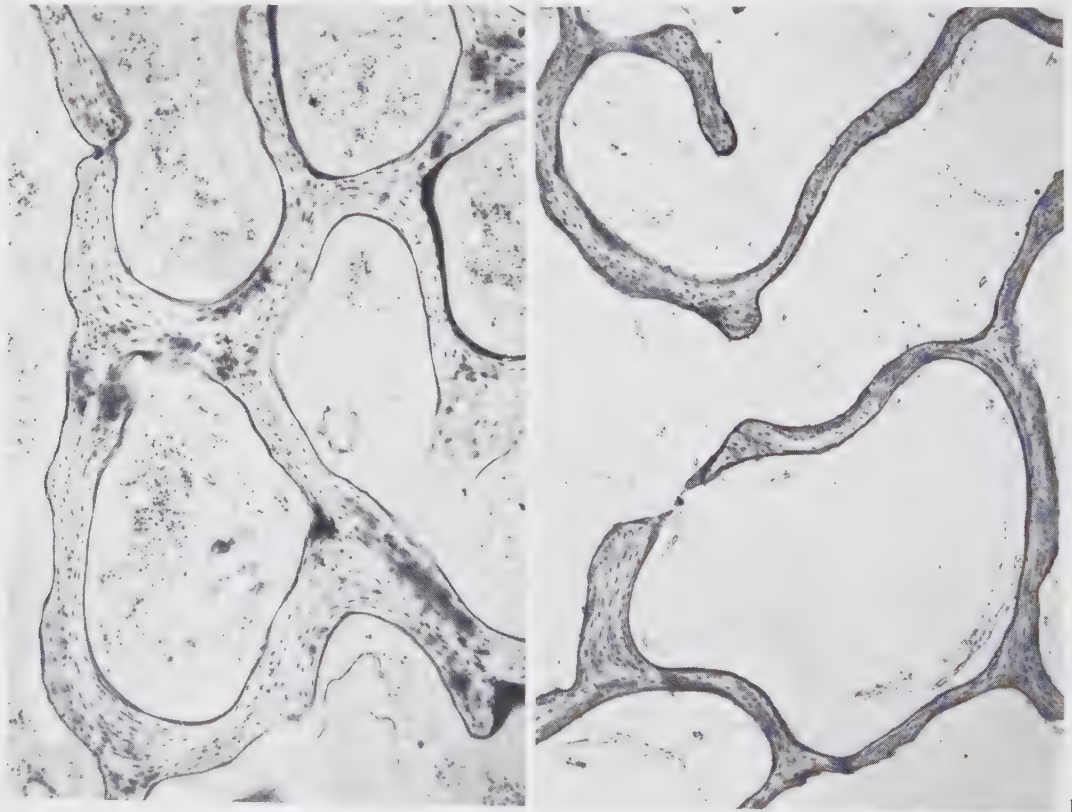


Abb. 7a u. b. Unentkalkte Knochenschliffe aus dem Beckenkamm nach Metacrylateinbettung. Färbung mit basischem Fuchsin, 45:1. a Normale Spongiosa (σ 43jährig). b Osteoporose mit verminderter Spongiosadichte (σ 75jährig) (gleiche Vergrößerung) (SCHENK, 1969a)

porose. Die Hyperthyreose hat einen verstärkten Umbau mit vermehrter Knochenneubildung zur Folge. Als Ausdruck davon kann die Osteoidmasse wie bei der Osteomalacie vermehrt sein. Der größte Teil des Osteoids speichert Tetracyclin und ist damit im Gegensatz zur Osteomalacie oder zur Rachitis metabolisch aktiv. Es handelt sich um eine vermehrte Knochenneubildung, nicht um eine Mineralisationsstörung wie bei der Rachitis. Der Knochenabbau ist ebenfalls vermehrt und übersteigt die Knochenneubildung. Das Endresultat ist eine Osteoporose und ein Verlust an Knochenmasse. Im Gegensatz dazu steht der Morbus Cushing oder die iatrogene Cortisonmedikation, die einen verlangsamten Knochenumbau zur Folge hat. Das Osteoid ist vermindert und nur kleine Teile sind mit Tetracyclin markiert; auch hier überwiegt der Knochenabbau. Das Endresultat ist klinisch und radiologisch sehr ähnlich, obwohl die Pathogenese der beiden Formen der Osteoporose grundlegend verschieden ist.

β) Knochenzellkulturen

Die Synthese der Knochenmatrix und mögliche Angriffspunkte von Hormonen können an in vitro gezüchtete Knochenzellen beobachtet werden (PROCKOP, 1967). In der Regel werden embryonale Knochensplitter aus der Schädelkalotte oder aus der Metaphyse der langen Röhrenknochen verwendet, ferner auch Knochenbiopsien von Patienten mit Hyperparathyreoidismus mit Normalfällen verglichen (FLANAGAN, 1965).

Trijodthyronin bewirkt in vitro eine Förderung der Aminosäureaufnahme in embryonale Knorpelzellen (ADAMSOHN, 1967). Morphometrische und kinetische Resultate deuten darauf hin, daß vor allem die Knochenresorption und

weniger die Knochenneubildung gefördert werden. Undifferenzierte Knochenzellen können Funktionen von Osteoblasten, Osteocyten oder von Osteoclasten imitieren. Die Resultate von Stoffwechseluntersuchungen haben deshalb nur bedingt Gültigkeit für die Zustände in vivo.

γ) Kinetische Untersuchungen am Knochen

Unter kinetischen Untersuchungen verstehen wir in diesem Abschnitt die Messung der Bewegung von Isotopen und von Strontium, die in erster Linie im Knochen ausgetauscht und in diesen eingebaut werden (BAUER, 1961; AUBERT, 1960; EISENBERG, 1961; HEANEY, 1958, 1964; PROCKOP, 1967). Der diagnostische Wert der kinetischen Untersuchungen steht noch offen. Sie sind für das Verständnis der Pathophysiologie des Skelets vor allem im Zusammenhang mit anderen Methoden wertvoll. Zur Untersuchung des Kollagenstoffwechsels wird ^{14}C -markiertes Hydroxyprolin verwendet; der Mineralaustausch im Knochen wird mit radioaktivem Calcium und Strontium und ferner mit kaltem Strontium, da es nur in Spuren im Knochen vorkommt, im Knochen gemessen.

Kollagen. Die Untersuchungen mit ^{14}C -markiertem Prolin wurden vor allem durch PROCKOP (1967) gefördert. Ausdruck eines beschleunigten Kollagenstoffwechsels ist die erhöhte Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin. Diese sind Abbauprodukte von Kollagen und setzen eine vorangehende Synthese voraus, da Prolin erst in den Kollagenketten in Hydroxyprolin verwandelt wird. Mit kinetischen Methoden unter Verwendung von ^{14}C -markiertem Prolin kann gezeigt werden, ob eine erhöhte Ausscheidung von Hydroxyprolinpeptiden im Urin durch eine vermehrte Kollagensynthese,

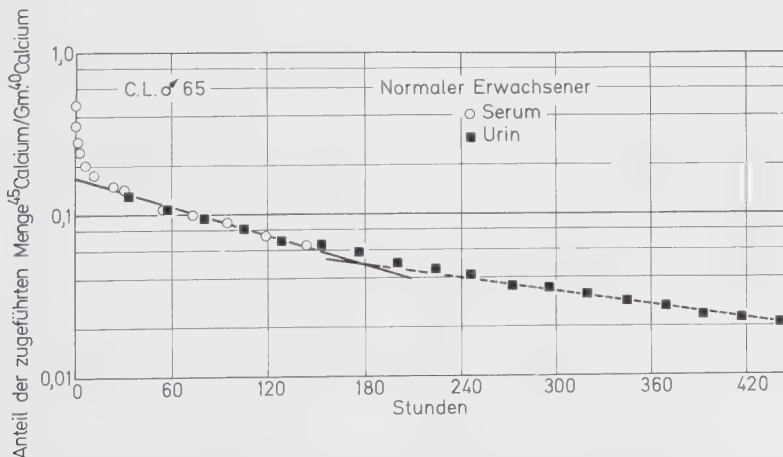


Abb. 8. Abfall der Konzentration von radioaktivem $^{45}\text{Calcium}$ im Plasma nach einmaliger intravenöser Injektion bei einer Normalperson. (Nach HEANEY, 1958)

einen Block beim Umbau des „löslichen“ Kollagens (s. S. 888, Abb. 4) in die „unlöslichen“ Kollagenfibrillen oder ein vermehrter Abbau von Kollagen oder von Hydroxyprolin in CO_2 und Harnstoff bedingt ist (PROCKOP, 1967): In den meisten Fällen wie beim Wachstum, bei der Hyperthyreose und beim Hyperparathyreoidismus ist der Grund der erhöhten Hydroxyprolinausscheidung ein gesteigerter Kollagenabbau („lösliches“ und „unlösliches“ Kollagen), beim Wachstum und nach Verabreichung von Wachstumshormon die zusätzliche Vermehrung der Kollagensynthese, beim Lathyrismus und beim Marfan-Syndrom eine Einbaustörung in die Knochenmatrix mit einer Verlangsamung des Umbaus von „löslichem“ in „unlösliches“ Kollagen. Cortisol vermindert die Hydroxyprolinausscheidung, indem vor allem die Kollagensynthese gehemmt wird.

Zusätzliche histologische und kinetische Untersuchungen mit radioaktivem Calcium erlauben, die Möglichkeiten für eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung einzuschränken. Bei der Hyperthyreose und beim Hyperparathyreoidismus steht ein erhöhter Knochenabbau im Vordergrund. Postoperativ ist die Hydroxyprolinausscheidung beim Hyperparathyreoidismus als Ausdruck des verminderten Knochenabbaus vermindert, obwohl gleichzeitig die alkalische Phosphatase bei einer kompensatorisch vermehrten Knochenneubildung ansteigt (McDONALD, 1965). Bei einer Untersuchung von Patienten mit verschiedenartigen Störungen des Knochenstoffwechsels besteht eine bessere Korrelation zur mit isotopekinetisch bestimmten Knochenresorption als zur Knochenaccretion (KLEIN, 1964) (s. S. 895). Die Klinik der Hydroxyprolinausscheidung im Urin wird auf S. 981 besprochen.

Knochenmineral. Bei den meisten Methoden wird einmalig radioaktives Calcium oder Strontium oder kaltes Strontium intravenös injiziert und anschließend der Abfall im Plasma und die Ausscheidung im Urin und im Stuhl gemessen (Abb. 8). Calcium und Strontium verhalten sich am Skelet ähnlich, die Besprechung beschränkt sich deshalb auf die Erwähnung von Calcium. Dieses kommt in etwa 48 Std mit der extracellulären Flüssigkeit und dem Raum des leicht austauschbaren Calciums (abgekürzt *Calciumraum*) ins Gleichgewicht. Gleichzeitig bewirkt der Ersatz des leicht austauschbaren Calciumisotopen im Knochen durch neu herbeigeführtes stabiles Calcium und seine Ausscheidung durch Urin, Stuhl, Schweiß einen ständigen Abfall der Konzentration des Isotops im Plasma. Die ausgeschiedenen Mengen können im Stuhl und im Urin gemessen werden und die Differenz

zur injizierten Menge gibt ein Maß für den Einbau in den Knochen. Ein Teil der Austauschvorgänge bezieht sich auf metabolisch aktive, wachsende Osteone und ist dort für die Dauer der Untersuchung irreversibel. Gleichzeitig findet ein Austausch an der Knochenoberfläche statt, der auch bei isolierten Hydroxyapatitkristallen in vitro vorgefunden wird (PAK, 1967). Nach vermutlich einigen Tagen bis Wochen wird ein Teil des eingebauten Calciums durch Knochenresorption wieder freigesetzt. Die *Retention* wird nach Subtraktion der Ausscheidung der Isotope im Urin und im Stuhl erhalten. Eine genauere Messung erhält man im Gesamtkörperzähler. Dort sind die Resultate im Vergleich etwas niedriger (NORDIN, 1965), da bei der Messung der Excreta die Ausscheidung im Schweiß nicht mitberücksichtigt wird. Nach ein- oder mehrmaliger intravenöser Injektion von radioaktivem ^{47}Ca oder ^{85}Sr kann die Retention über Wochen und Monate im Ganzkörperzähler verfolgt werden. Im Vergleich zur klassischen Calciumbilanz (s. S. 880), die eine ähnliche Aussagekraft hat wie die Messung der Calciumretention, gibt der Kurvenverlauf im Ganzkörperzähler zudem Auskunft über die Geschwindigkeit des Einbaus und Ausbaus von Calcium im Skelet, sofern die heute üblichen Modellvorstellungen auch nur annähernd der Wirklichkeit entsprechen. Die Methode ist noch im Experimentalstadium.

Der *Calciumraum* gibt das theoretische Verteilungsvolumen des Calciums zum Zeitpunkt der Einspritzung an. Er wird berechnet aus dem Verhältnis der injizierten Menge des Isotops (R_i) und der theoretischen Plasmakonzentration z. Z. Null (Rs_0). Diese Größen werden erhalten aus der Rückwärtsextrapolation des Abfalls der Retention und der Plasmakonzentration zwischen 2–3 und 6–7 Tagen auf den Zeitpunkt Null. Der Calciumraum setzt sich zusammen aus extracellulärer Flüssigkeit und raschen Austauschvorgängen am Knochen. Die Bedeutung ist umstritten. Der Calciumraum ist vor allem vergrößert während des Wachstums. Bei der Ratte hat die Calciumzufuhr keinen Einfluß auf die Größe des Calciumraums (BRONNER, 1965). Er dient zur Bestimmung des Umsatzes und der Accretion* im Skelet.

$$E = \frac{R_i}{Rs_0} \quad (1)$$

E = Calciumraum

R_i = Menge des injizierten Isotops

Rs_0 = Konzentration des Isotops im Plasma z. Z. Null

* Anstelle von Zuwachs wird das Fremdwort Accretion, weil genau definiert, verwendet.

$T/2$ = Halbwertszeit für radioaktives Calcium im Plasma nach intravenöser Injektion zwischen 2—3 und 6—7 Tagen

U = Calciumumsatz

Ca_U = Ausscheidung von Calcium im Urin

Ca_F = Ausscheidung von Calcium im Stuhl

R = Resorption

B = Calciumbilanz.

Der *Umsatz* (U) des Calciums zwischen Calciumraum und Knochen wird aus der Abfallgeschwindigkeit des Calciums im Plasma oder im Urin multipliziert mit dem Calciumraum berechnet. $T/2$ ist die Halbwertszeit für radioaktives Calcium im Plasma nach intravenöser Injektion zwischen 2—3 und 6—7 Tagen. 0,693 ist eine experimentell bestimmte Konstante.

$$U = \frac{0,693}{T/2} E. \quad (2)$$

Die *Accretion* oder *Deposition* (A) wird aus der Differenz zwischen dem Umsatz und der Ausscheidung im Stuhl (Ca_F) und im Urin (Ca_U) berechnet.

$$A = U - Ca_U - Ca_F. \quad (3)$$

Dabei wird angenommen, daß die metabolisch regulierte Freisetzung des radioaktiven Calciums frühestens nach 8—10 Tagen einsetzt, da sonst die *Accretion* lediglich ein Maß für die Retention des Calciums im Knochen wäre (s. S. 894). Umsatz und *Accretion* sind während des Wachstums, bei der Hyperthyreose, bei der Akromegalie und beim Morbus Paget erhöht und beim Morbus Cushing erniedrigt. Eine Vermehrung der *Accretion* und eine Erhöhung der Konzentration der alkalischen Phosphatase im Plasma gehen parallel als Ausdruck einer gesteigerten Knochenneubildung (KLEIN, 1964).

Ferner kann die *Resorption* (R) aus der Differenz von *Accretion* und der Calciumbilanz (B) (Differenz der Calciumaufnahme und Calciumausscheidung) berechnet werden.

$$R = A - B. \quad (4)$$

Es besteht eine gute Korrelation zwischen der in dieser Weise bestimmten *Accretion* und der alkalischen Phosphatase einerseits und andererseits zwischen Knochenresorption und Hydroxyprolinausscheidung in den Urin (KLEIN, 1964). Calciumzufuhr verlangsamt die Knochenresorption bei der Ratte vermutlich über eine Hemmung der Parathormonfreisetzung (BRONNER, 1965).

Diese Größen stehen in einem gewissen Verhältnis zur histologisch nachweisbaren Knochenneubildung. Es besteht keine strikte Proportionalität zwischen *Accretion* und tetracyclin-

markierten Osteoidsäumen oder mikroradiographisch gemessener Knochenneubildung (LEE, 1965; RIGGS, 1967). Die Beziehung ist beim jungen Hund besser als beim erwachsenen Hund, da während des Wachstums ein großer Teil des zugeführten Calciums über metabolisch aktive Osteone in den Knochen eingebaut wird, beim Erwachsenen hingegen die Bedeutung des Austausches zwischen Isotop und Knochenoberfläche in den Vordergrund rückt. Bei der Osteomalacie sind die Resultate widersprüchlich: Mit Tetracyclinmarkierung wird in Knochenbiopsien eine langsame Knochenneubildung gefunden, während der mit Strontium gemessene Umsatz und der Calciumraum bis zweimal vergrößert sind (FROST, 1963; FRASER, 1960). Die tetracyclinmarkierten Osteoidsäume entsprechen den metabolisch aktiven Osteonen, die neu gebildet werden. Autoradiographisch sind die Osteone als schwarze Punkte, „hot spots“, sichtbar, im Gegensatz zum diffus verteilten radioaktiven Calcium (MARSHALL, 1959). Diese diffusen Austauschvorgänge werden histologisch mit Tetracyclinmarkierung nicht erfaßt. Diese Vorgänge dürften vor allem beim Erwachsenen eine Bedeutung haben für die rasche Regulation des Serumcalciumspiegels und damit der Calciumhomeostase. Die histologischen und die kinetischen Untersuchungen ergänzen sich damit gegenseitig. Ein Hauptnachteil der kinetischen Untersuchungen besteht darin, daß die Modellvorstellungen, von denen hier nur die einfachsten Beispiele erwähnt wurden, meist grobe Vereinfachungen sind und nicht ohne weiteres auf pathologische Zustände übertragen werden können. Umgekehrt erlaubt die biopsische Untersuchung nur die Beobachtung an einem kleinen Knochenstück, das nur bedingt repräsentativ für das Gesamtskelet zu sein braucht mit rein morphologischen Kriterien, die nicht ohne weiteres auf die funktionellen Begriffe wie Knochenneubildung oder Knochenabbau übertragen werden können.

δ) Physikalische Untersuchung

Die Bruchfestigkeit und der Prozentsatz der Deformation bei Bruch sind abhängig vom Aschegehalt pro Knochenvolumen. Dieser wird mit fortgeschrittenem Alter kleiner, hingegen bleibt die Qualität des Knochenminerals zwischen 26 und 86 Jahren unverändert (BELL, 1967).

ε) Röntgendensitometrie

Neben der visuellen Beurteilung von Form, Struktur und Schattendichte des Knochens

wird die Knochendichte mit Hilfe von streng standardisierten Bedingungen in bezug auf Intensität der Röntgenstrahlen, Geometrie und Filmeigenschaften gemessen. Die Dichte des Knochens wird am Wirbel, an der Hand oder am Fuß bestimmt und eine Aussage über den Hydroxyapatitgehalt des Knochens gewonnen. Als Vergleichsobjekt wird eine Aluminium- oder Hydroxyapatittreppe mit steigender Dichte beigelegt. Ein relatives Hindernis für die Beurteilung der Knochendichte bedeutet die Dicke der Weichteile (KROKOWSKI, 1966). Dieser Methode ist die Messung der γ -Absorption mit ^{125}Jod überlegen (JOHNSTON, 1968).

Die Knochenmasse wird ferner beurteilt mit der Messung der Kompaktdichte in den Handknochen und der visuell geschätzten Knochendichte (GARN, 1967; BERNSTEIN, 1966).

Die radiologisch erfaßbaren strukturellen Veränderungen werden im klinischen Teil besprochen (s. Index).

ζ) Analytische Methoden

Die Bestimmung des Aschegehaltes oder des Knochengewichtes pro Knochenvolumen gibt ein gewisses Maß für die Beurteilung einer Osteoporose (ARNOLD, 1964; TROTTER, 1960).

Der Calciumgehalt und der Phosphatgehalt können wie in der intracellulären Flüssigkeit auf das Trocken- oder Feuchtgewicht oder auf Stickstoff bzw. Nucleinsäuregehalt bezogen werden (s. S. 879). Dabei macht sich vor allem störend bemerkbar, daß ein sicherer Bezugspunkt fehlt. Der Stickstoffgehalt gibt ein Maß für die Zellaktivität und für die Ausdehnung der Knochenmatrix. Der Nucleinsäuregehalt bezieht sich auf die Zellzahl und die Teilungsfähigkeit der Zellen. Das Trockengewicht wiederum nimmt keinen Bezug auf die Knochenmatrix, die für die Beurteilung der metabolischen Aktivität des Skeletes wichtig ist.

Die Qualität des Apatits kann nach Veraschung mit Hilfe von Röntgendiffraktionspektren und der Infrarotabsorptionsspektrophotometrie beurteilt werden. Dabei stellt sich heraus, daß sich das Knochenmineral zur Hauptsache aus Hydroxyapatit und aus amorphem Calciumphosphat zusammensetzt, in Spuren finden sich Pyrophosphate (POSNER, 1967).

4. Störungen des Knochenstoffwechsels

Unter Knochenstoffwechselstörungen wird der *generalisierte* Befall des Skeletes verstanden im

Gegensatz zu den *lokalen* Störungen bei einer Fraktur, einer Sudeckschen Atrophie oder bei der Osteomyelitis. Im Gegensatz zum lokalen Befall ist bei Stoffwechselstörungen das ganze Skelet beteiligt. Dennoch macht sich *klinisch* der Befall oft nur in einzelnen Skeletabschnitten bemerkbar, die mechanisch besonders stark belastet werden.

In diesem Abschnitt werden alimentäre und hormonelle (mit Ausnahme von Parathormon und Calcitonin) Einflüsse und die Einwirkungen des Alters und der Inaktivität auf den Knochen im Überblick besprochen, für die detaillierte Beschreibung wird auf die einzelnen Kapitel verwiesen (s. Index).

a) Alimentäre Einflüsse

α) Calcium

Eine calciumarme Ernährung kann vor allem bei wachsenden und unterernährten Individuen und im Alter Ursache einer Osteoporose sein. Bei ungenügender Calciumzufuhr kommt es vermutlich zu einer vermehrten Freisetzung von Parathormon und einem gesteigerten Knochenabbau. Eine calciumarme Ernährung führt beim Menschen zu einer gesteigerten Calciumabsorption im Darm, einer Vermehrung des isotonenkinetisch gemessenen Knochenabbaus und zu einer Vermehrung der Calcium- und der Hydroxyprolinausscheidung in den Urin, die durch eine vermehrte Freisetzung von Parathormon erklärt werden können (PHANG, 1968; SMITH, 1964). Umgekehrt führt eine erhöhte Calciumzufuhr in einzelnen Fällen zu einer positiven Calciumbilanz mit einer Verminderung der isotonenkinetisch gemessenen Knochenresorption und der Accretion und möglicherweise Hemmung der Parathormonfreisetzung (SCHWARTZ, 1965). Die radiologisch gemessene Compactadichte an den Handknochen unter calciumarmer (unter 300 mg/Tag) und calciumreicher (über 1500 mg/Tag) Ernährung unterscheidet sich hingegen bei vergleichbaren Bevölkerungen in Nord- und Zentralamerika nicht (GARN, 1967).

Bei erwachsenen Katzen führt eine calciumarme Ernährung zu einer Osteoporose, die durch Calciumzufuhr oder Parathyreoidektomie verhindert werden kann (JOWSEY, 1968 a). Bei Ratten bewirkt eine erhöhte Calciumzufuhr eine Hemmung der isotonenkinetisch gemessenen Knochenresorption und vermutlich der Parathormonfreisetzung, ohne daß die Serumcalciumkonzentration verändert wird (BRONNER, 1965).

Die Calciumabsorption durch den Darm kann bei der idiopathischen Osteoporose der

Jugendlichen und im Alter vermindert sein (DENT, 1965; SPENCER, 1964). Calciuminfusionen führen in Fällen mit mikroradiographisch sichtbarem gesteigerten Knochenabbau und verminderter Knochenneubildung zu einer Normalisierung dieser Befunde, möglicherweise über eine Hemmung der Parathormonsekretion (PAK, 1969). Eine Therapie mit Vitamin D und/oder Calcium führt in diesen Fällen zu einer Besserung des Knochenbefundes, ohne etwas über die Pathogenese der Osteoporose auszusagen.

β) Vitamin D, Vitamin-D-Resistenz und Phosphat

Unabhängig von Vitamin D-Mangel, einer Vitamin D-Resistenz oder einem Phosphatmangel zeichnet sich die Osteomalacie durch eine Vermehrung von Osteoid bei einer Verkalkungsstörung der Knochenmatrix aus, verbunden mit Pseudofrakturen oder Looserschen Umbauzonen (Abb. 6b). Im Osteoid ist amorphes Calciumphosphat eingelagert, das nur verlangsamt in Apatit verwandelt wird (POSNER, 1967).

Eine Vermehrung von Osteoid allein ist nicht beweisend für einen Vitamin D-Mangel. Sie kann ebenfalls Ausdruck einer verstärkten Knochenneubildung sein wie bei der Hyperthyreose oder bei der Hyperphosphatasie. Bei beiden ist die Kollagensynthese vermutlich normal oder gesteigert. Die Tetracyclinspeicherung oder Osteoidsäume gibt ein Maß für die Geschwindigkeit der Mineralisation von amorphem Calciumphosphat in Apatit. Die Osteoidmasse kann quantitativ nur im unentkalkten Knochenschnitt beurteilt werden. Dicke Osteoidsäume, die nur spärlich Tetracyclin speichern und von wenigen Osteoblasten besetzt sind, sprechen für eine verlangsamte Mineralisation, wie sie bei einem Vitamin D-Mangel gefunden wird (MÜLLER, 1966; BAYLINK, 1970; FISCHER, 1970). Umgekehrt sprechen Osteoidsäume, die von zahlreichen Osteoblasten besetzt sind und entlang ihrer Demarkationslinie Tetracyclin speichern, für eine beschleunigte Mineralisation. Die Knochenneubildung, gemessen mit der Tetracyclinspeicherung der Osteoidsäume, ist im Durchschnitt bei der Osteomalacie auf die Hälfte verlangsamt (RAMSER, 1966).

Die Pathogenese der Osteomalacie kann bis auf den Vitamin D-Mangel bei der kindlichen Rachitis und beim seltenen isoliert auftretenden nutritiven Vitamin D-Mangel (DENT, 1969) nicht auf einen einzigen Nenner gebracht werden; die verschiedenen Formen der Osteomalacie werden deshalb gesondert besprochen. Die Osteomalacie entsteht bei Vitamin D-

Mangel beim Kind (Rachitis) oder einer Resistenz auf das Vitamin D (eingeschränkte Nierenfunktion, Vitamin D-resistente Rachitis), bei der Steatorrhoe, nach Gastrektomie, bei einem Phosphatmangel in der Nahrung oder bei einem Phosphatverlust durch die Nieren.

Bei der kindlichen Rachitis steht der Vitamin D-Mangel im Vordergrund. Die Serumcalciumkonzentration ist meistens nur leicht erniedrigt, die Phosphatkonzentration ist tief, die Phosphatausscheidung im Urin wahrscheinlich als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus erhöht. Die alkalische Phosphatase ist im Plasma vor und unmittelbar nach Vitamin D-Behandlung erhöht. Vermutlich ist sie ein Zeichen einer verstärkten Osteoblasten-tätigkeit.

Ein Vitamin D-Mangel führt bei calciumarmer Ernährung bei wachsenden Ratten zu einer Osteoporose. Eine Osteoidvermehrung tritt erst auf, wenn die Tiere zusätzlich noch phosphatarm ernährt werden (STEENBOCK, 1955). Bei der Malabsorption mit Steatorrhoe kann eine Osteoporose der Osteomalacie vorausgehen und mit Vitamin D erfolgreich behandelt werden (GARNER, 1966; MUNCK, 1963; FISCHER, 1970). Die Steatorrhoe verhindert eine normale Absorption des fettlöslichen Vitamin D und unabhängig davon wird die Phosphatabsorption durch den Dünndarm vermindert, da ein Teil der Phosphate in Form von Fetten dem Organismus zugeführt wird. Ferner ist die Proteinabsorption vermindert, die für die Synthese der Knochenmatrix von Bedeutung ist.

Nach Gastrektomie hatten nur 6 von 1228 Patienten eine Osteomalacie, die nach Therapie mit Vitamin D eine Besserung zeigte (MORGAN, 1965). Dennoch ist die Vitamin D-Konzentration biologisch gemessen im Plasma bei 10 von 28 Patienten nach Gastrektomie vermindert, gleichzeitig ist das Osteoid verbreitert (THOMPSON, 1966). Bei einem Teil, vor allem der älteren Patienten, ist die radiologisch am Os metacarpale gemessene Knochendichte vermindert (MORGAN, 1966).

Bei einer Azotämie steht die Verminderung der Calciumkonzentration im Plasma zu Beginn im Vordergrund. Die Osteoidoberfläche ist in der Regel bei der Hypocalcämie vermehrt. Die Speicherung von Tetracyclin ist als Ausdruck einer Calcifizierungsstörung und einer verlangsamten Mineralisation vermindert (BINSWANGER, 1968).

Bei einer Inkubation von Knochensplittern kommt es bei einer gewissen Konzentration von Calcium und von Phosphat zu einer Anlagerung von Calciumphosphat. Durch einen Zusatz von Plasma von urämischen Patienten wird diese Calcifizierung beeinträchtigt (YENDT, 1955).

Möglicherweise verhindert die Acidose bei der Urämie zusätzlich die Mineralisation des Skelets. Bei unveränderter Konzentration von Calcium und Phosphat im Plasma führt Bicarbonat zu einer Verminderung der Calciumausscheidung in den Stuhl und in den Urin (LITZOW, 1967).

Selbst bei normalen Konzentrationen von Vitamin D im Plasma ist die intestinale Calciumabsorption vermindert. Sie wird durch Vitamin D nur in pharmakologischer Dosierung korrigiert. BELL (1964) beobachtete einen Patienten mit Sarkoidose vor und nach Auftreten einer akuten Nephritis mit Azotämie: Die anfänglich gesteigerte Calciumabsorption wurde zusehends vermindert, eine Überempfindlichkeit auf Vitamin D von einer Resistenz abgelöst. Die Hypocalcämie geht nicht auf eine erhöhte Ausscheidung von Calcium in den Urin zurück. Bei einer Einschränkung der glomerulären Filtration ist die Calciumausscheidung durch die Nieren im Gegenteil herabgesetzt. Als Ursache der Hypocalcämie wird deshalb eine Resistenz auf das Vitamin D diskutiert (STANBURY, 1966). AVIOLI (1968) findet einen beschleunigten Umsatz von Vitamin D im Plasma in biologisch inaktive Stoffwechselprodukte und erklärt damit die Resistenz.

Die Phosphatkonzentration im Plasma ist infolge der eingeschränkten glomerulären Filtration erhöht. Mit zunehmender Dauer der Azotämie und der Einschränkung der glomerulären Filtration von Phosphat verschwindet die Osteoidvermehrung. Phosphat wird vermehrt in den Knochen eingebaut (STANBURY, 1966).

Als Folge der Hypocalcämie kommt es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (s. S. 972 ff.).

Die Osteomalacie, verbunden mit einer Verbreiterung der Osteoidsäume zeigt sich neben dem Vitamin D-Mangel bei *phosphatarmer Ernährung* oder einem *Phosphatverlust durch die Nieren*. Beim Menschen wird eine massive Osteoidvermehrung bei Phosphatmangel durch Bindung des Phosphats an Aluminiumhydroxydgel im Darm und bei der Ratte durch phosphatarne Ernährung hervorgerufen (LOTZ, 1968; LUDWIG, 1967; COLEMAN, 1950). Die familiär auftretende Vitamin D-resistente Rachitis oder die renal tubuläre Acidose führen zu einem Phosphatverlust durch die Nieren, der durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus ausgelöst oder verstärkt wird. Die Calciumkonzentration im Plasma ist dabei wie bei der kindlichen Rachitis höchstens leicht erniedrigt, die Calciumabsorption im Darm und die Ausscheidung durch die Nieren sind vermindert. Der Phosphatverlust ist bedingt durch einen Defekt in den Nierentubuli, eine Vitamin D-Resistenz

und/oder einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Bei einer Behandlung mit Vitamin D in einer Dosierung, die im Normalfall zu einer Vitamin D-Intoxikation führen würde, wird die Mineralisierung des Skelets verbessert. AVIOLI (1967) findet auch hier einen verlangsamen Abbau von Vitamin D im Plasma.

Calciumzufuhr führt erwartungsgemäß nicht zu einer Besserung der Osteomalacie. Bei Phosphatmangel kann das Calcium nicht in den Knochen eingebaut werden, die Knochenneubildung ist verlangsamt, gemessen an einer Verminderung der isopenkinetisch nachgewiesenen Calciumdeposition, an einer Verminderung der alkalischen Phosphatase im Plasma und der Ausscheidung von Hydroxyprolinen im Urin (LAFFERTY, 1964; NAGENT DE DEUXCHAISNES, 1967).

Bei einer Behandlung mit *Phosphat* allein schon wird die Calcium- und Phosphatresorption im Darm und die Mineralisierung verbessert, verbunden mit einem Anstieg der ^{47}Ca -gemessenen Deposition, einer Verminderung der Calciumkonzentration im Plasma und der Calciumausscheidung im Urin und einem Anstieg der alkalischen Phosphatase im Plasma als Ausdruck einer vermehrten Knochenneubildung (NAGENT DE DEUXCHAISNES, 1967). Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der Hydroxyprolinausscheidung im Urin durch Parathormonwirkung.

γ) Fluor

Bei über 45jährigen Frauen, mehr als bei Männern, kommt es in North Dakota unter ähnlichen Umweltbedingungen bei hoher Fluorkonzentration im Trinkwasser zu einer signifikant höheren Knochendichte und zu einer kleineren Zahl von Kompressionsfrakturen der Wirbel (BERNSTEIN, 1968). Fluor hemmt den Knochenabbau (FACCINI, 1967). Bei der Ratte mit Inaktivitätsosteoporose kommt es dabei zu einer Zunahme des Calciumgehalts des Knochens und einer Abnahme des Serumcalciums als Ausdruck eines verminderten Knochenabbaus und möglicherweise Förderung der Knochenneubildung (GEDOLIO, 1968). Beim Menschen tritt vorerst eine Osteosklerose mit Vermehrung der Osteoidbildung auf, das mit einer Latenzzeit von einigen Monaten in Apatit verwandelt wird (JOWSEY, 1968b). Diese verzögerte Verkalkung wird erklärt durch eine Hemmung der Knochenmatrixbildung und der Kollagensynthese durch Fluor in vitro (PECK, 1965). Die Calciumbilanz wird erst nach 2–3 Monaten positiv, möglicherweise in Zusammenhang mit der verzögert auftretenden Verkalkung der Knochenmatrix (RICH, 1964).

Eine chronische Fluorintoxikation führt zu einer Osteosklerose und erhöhter Fragilität des Knochens.

δ) Protein

Die Proteinzufuhr beeinflusst die Kollagensynthese und damit die Ausdehnung der Knochenmatrix. Die Malabsorption verursacht neben der Osteoporose eine Osteomalacie (s. S. 897).

b) Lebensalter

Die senile Osteoporose ist der physiologische Verlust an Knochenmasse im Alter. Die Osteoporose zeichnet sich aus durch eine Verminderung der morphometrisch gemessenen Spongiosadichte (s. S. 892), einer Reduktion der Corticalisdicke und einer Erweiterung der Haversschen Räume in der Compacta (Abb. 7b). Die radiologisch gemessene Knochendichte und der Aschegehalt oder das Knochengewicht pro Knochenvolumen sind vermindert (ARNOLD, 1964; TROTTER, 1960). Mit dem Beginn der fünften Dekade nimmt die radiologisch gemessene Compactdicke an den Mittelhandknochen langsam ab. Ein eindeutiger Zusammenhang mit der Menarche und der Menopause läßt sich bei der Frau nicht feststellen, um so weniger als sich der Mineralverlust mit 40 Jahren etwa gleichzeitig in Zentralamerika (Menopause mit 40 Jahren) und Nordamerika (Menopause mit 50 Jahren) bemerkbar macht (GARN, 1967). Die senile Osteoporose ist bei der Frau viermal häufiger als beim Mann (WHEDON, 1968). Die maximale Knochenmasse am Ende des Wachstums ist selten bekannt, und es läßt sich deshalb vor allem im Einzelfall wenig aussagen über die Wirkung der Menopause auf die Verminderung der Knochenmasse. Die senile Osteoporose tritt unabhängig vom Zeitpunkt der Menopause auf und gleichzeitig beim Mann und bei der Frau. Die senile Osteoporose kann nicht getrennt von den alimentären Formen der Osteoporose besprochen werden, da diese sowohl in ihrer Pathogenese als auch in der Therapie diskutiert werden. Ein Therapieerfolg, wie er vor allem bei der Behandlung mit Fluor gefunden wird, sagt nichts aus über die Pathogenese der senilen Osteoporose. Das gleiche gilt für die Wirkung von Calcium, der Oestrogene und der Androgene, die in einzelnen Fällen den Knochenabbau hemmen, ohne eine radiologisch sichtbare Besserung der Osteoporose herbeizuführen.

Bei der klinisch und radiologisch sichtbaren senilen Osteoporose wird in der Regel eine

verminderte Knochenneubildung festgestellt, die Zahl der neugebildeten Osteone pro Jahr ist bei diesen Patienten vermindert (VILLANUEVA, 1966). Die Trennung in zwei Gruppen von Patienten mit verminderter oder kompensatorisch vermehrter Osteoblastenzahl und vermutlich Knochenneubildung zeichnet sich ab (MERZ, 1970). Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zur Inaktivitätsosteoporose, da der Muskelzug die kompensatorische Knochenneubildung begünstigt.

Neben der verminderten Knochenneubildung kann bei der senilen Osteoporose, eine altersbedingte Vermehrung des Knochenabbaus gegenüber der Knochenneubildung, histologisch morphometrisch und isotonenkinetisch gemessen werden (FROST, 1963; HEANEY, 1965). Es bestehen am Knochen vermutlich nur quantitative Unterschiede zum Hyperparathyreoidismus. Ein Calciummangel begünstigt einen gesteigerten Knochenabbau möglicherweise über einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

Es gibt keine einheitliche Pathogenese der senilen Osteoporose.

c) Inaktivität und Schwerkraft

Im Vordergrund steht nach einem Ausfall der Muskelkontraktion eine Beeinträchtigung der Knochenneubildung und eine Zunahme des Knochenabbaus mit Hypercalciurie, Nephrolithiasis und bei der akuten Osteoporose in seltenen Fällen mit einer Zunahme des Serumcalciums. Während der Nacht ist die Hydroxyprolinausscheidung höher als tagsüber als Ausdruck eines gesteigerten Knochenabbaus bei Bettruhe (MAUTALEN, 1970). Das Gewicht des linken Psoasmuskels und des dritten Lendenwirbels sind unabhängig vom Körpergewicht und der Körperlänge proportional zueinander gesteigert (DOYLE, 1970). Ein gesteigerter Muskeltonus führt möglicherweise, gesteuert durch lokale elektrische Spannungsänderungen an den Biegestellen des Knochens, zu einer vermehrten Knochenneubildung (BASSETT, 1966). Bewegung ist dementsprechend die beste Therapie der meisten Formen der generalisierten Osteoporose. Ein vermehrter Knochenabbau kann kompensatorisch zu einer Knochenneubildung führen, ein Prozeß, der am besten durch Bewegung und physikalische Therapie noch unterstützt wird. Ein eindruckliches Beispiel einer Inaktivitätsosteoporose zeigt sich bei den Astronauten, bei denen zusätzlich die Wirkung der Schwerkraft fehlt (LUTWAK, 1969).

Bei der Ratte wird eine Inaktivitätsosteoporose durch Thyreoidektomie oder Parathyreoidektomie verhindert (BURCKHART, 1967).

d) *Cortisol*

Beim Morbus Cushing und bei der iatrogenen Behandlung mit Cortisol ist der Knochenumbau verlangsamt. Die Osteoporose und das verminderte Längenwachstum von Kindern werden in erster Linie bedingt durch eine verminderte Knochenneubildung. Die Osteoidmasse ist bei der verminderten Knochenneubildung verkleinert, nur kleine Teile speichern Tetracyclin und die Mineralisierung des Skelets geht verzögert vor sich. Die Ausscheidung von Hydroxyprolin in den Urin ist als Ausdruck der verlangsamt Kollagensynthese vermindert (HARTMANN, 1966). Die Aufnahme von radioaktivem ^{45}Ca in den Knochen in vivo und die Freisetzung aus Knochenzellkulturen sind verzögert (CLARK, 1959; STERN, 1969). Beim Morbus Addison und nach Entfernung der Nebennieren bei der Ratte, kommt es umgekehrt zu einer Hypercalcämie mit gesteigertem Knochenabbau, die durch Thyreoidektomie verhindert werden (JOWSEY, 1968c).

In vitro kommt es zu einer Verlangsamung der Polysaccharidsynthese und des Knorpelwachstums (BARRETT, 1966). Die Aufnahme von ^{14}C -markiertem Uridin in die Ribonucleinsäure und die Aufnahme von ^{14}C -markiertem Prolin in das Kollagen wird in isolierten Knochenzellen durch Cortisol verlangsamt. Wahrscheinlich hemmt das Cortisol in erster Linie die Kollagen- und Mucopolysaccharidsynthese, möglicherweise über einen Angriffspunkt an der durch die Desoxyribonucleinsäure gesteuerten Ribonucleinsäuresynthese (PECK, 1967).

Durch eine Hemmung der Proteinsynthese wird vermindert Knochengrundsubstanz gebildet und es kommt dadurch zur Osteoporose. Eine Beeinflussung des Knochenabbaus durch das Cortisol ist nicht sicher bekannt. In vitro wird die Freisetzung von ^{45}Ca aus dem Knochen und der Kollagenabbau nicht beeinflusst. Eine Verminderung der Knochenresorption kann mit isotonenkinetischen und mit morphometrischen Untersuchungen nur schlecht erfaßt werden. Hypercalcämische Patienten mit multiplen Myelom, die mit Prednison behandelt werden, zeigten eine Verminderung des vorher vergrößerten Calciumraums, der Accretion und der Resorption (BENTZEL, 1964).

Die Osteoporose ist beim Morbus Cushing und bei der iatrogenen Verwendung von Nebennierenrindensteroiden in erster Linie bedingt durch eine Hemmung der Knochenneubildung mit einer verlangsamt Synthese der Knochenmatrix. Neben der Verlangsamung des Knochenumbaus bewirkt das Cortisol zudem eine verminderte Calciumabsorption im Darm und eine Hypercalciurie, die alle zur negativen Calciumbilanz beitragen können (KIMBERG, 1969).

e) *Sexualhormone*

Die Oestrogene und die Androgene hemmen in erster Linie den Knochenabbau und sie werden deshalb zur Behandlung der senilen Osteoporose verwendet. Die Kastration bewirkt beim Menschen einen leichten Anstieg des Serumcalciums, der Calciumausscheidung im Urin, die durch einen verstärkten Knochenabbau erklärt werden können (SZYMENDERA, 1967). Die morphometrisch gemessene Knochenneubildung und der Knochenabbau sowie auch die Hydroxyprolinausscheidung in den Urin sind unter dem Einfluß von Oestrogenen vermindert (FROST, 1963; KATZ, 1968).

Isotopenkinetische Untersuchungen und mikroradiographische Befunde an Knochenbiopsien zeigen, daß die Knochenresorption durch Oestrogene und Androgene vermindert wird (GORDAN, 1963; RIGGS, 1969). Im besten Fall kommt es dabei zu einer temporären verstärkten Retention von Calcium und von Phosphat. Bei einer länger dauernden Therapie wird die isotonenkinetisch gemessene Accretion gehemmt (s. S. 895). Die Oestrogene hemmen zusätzlich das Wachstum des Epiphysenknorpels und das Längenwachstum des Knochens in Maus, Ratte und Kaninchen (SIMMONS, 1966; BERNBER, 1968). Die Calciumbilanz wird nicht beeinflusst (LAFFERTY, 1964; EISENBERG, 1966). Die Theorie von ALBRIGHT (1948), der auf Grund von positiven Stickstoffbilanzen unter Therapie mit Androgenen eine Förderung der Knochenneubildung angenommen hatte, läßt sich nicht bestätigen.

Die Tatsache, daß Oestrogene und Androgene eine fragliche Hemmung des Knochenabbaus bei der Behandlung der senilen Osteoporose zeigen, sagt nichts aus über ihre Pathogenese. Viel eher handelt es sich bei der Osteoporose in der Menopause um eine senile Osteoporose mit verschiedenem Verlauf beim Mann und bei der Frau (s. S. 899). Die Wirkungsweise der Oestrogene und der Androgene gleicht derjenigen der Nebennierenrindensteroiden. Der Knochenabbau wird verlangsamt. Die Oestrogene und die Androgene hemmen in erster Linie den Knochenabbau und vermögen in einzelnen Fällen eine Osteoporose aufzuhalten, währenddem die Nebennierenrindensteroiden die Knochenneubildung hemmen und primär zu einer Osteoporose führen.

f) *Thyroxin*

Thyroxin bewirkt einen gesteigerten Knochenumbau. Die Knochenneubildung und der Knochenabbau sind vermehrt, wobei der Knochen-

abbau die Knochenneubildung übertrifft; Folge davon ist eine Verminderung der Knochenmasse, d.h. eine Osteoporose. Die Knochenneubildung ist gesteigert und als Ausdruck davon kommt es gelegentlich zu bereits qualitativ sichtbarer Vermehrung der Osteoidmasse. Im Gegensatz zur Rachitis und zur Osteomalacie sind die Osteoidsäume dünn, sie speichern entlang der Demarkationslinie Tetracyclin und lassen damit keine Mineralisationsstörung erkennen. Die Mineralisierung des Skelets ist bei der Osteomalacie verzögert, bei der Hyperthyreose sind Matrixproduktion und Mineralisation wie im Wachstum und bei der Akromegalie gesteigert (FROST, 1963). Die isotonenkinetisch gemessene Accretion und die Zahl der Osteoclasten sind bei der Hyperthyreose vermehrt, bei der Hypothyreose im unteren Bereich der Norm (BELL, 1967a; FROST, 1963). Es besteht eine gute Korrelation zwischen Hydroxyprolinausscheidung im Urin und der Konzentration des eiweißgebundenen Jods im Plasma (KIVIRIKKO, 1965). Der gesteigerte Umbau von Kollagen zeigt sich im Skelet und in der Haut, deshalb die dünne Haut der Patienten mit Hyperthyreose. Die vermehrte Ausscheidung von Hydroxyprolin und von Calcium im Urin und die Vermehrung der Osteoclasten sowie die selten auftretende Hypercalcämie sind Ausdruck eines gesteigerten Knochenabbaus. Eine mögliche Hemmung der Freisetzung von Parathormon durch eine leichte Hypercalcämie erklärt die Hemmung der Calciumabsorption im Darm, die zudem bei der beschleunigten Passage der Nahrung durch den Dünndarm vermindert wird und der Hemmung der Calciumrückresorption in den Nierentubuli. Die Hypercalciurie tritt deshalb bei der Hyperthyreose sehr viel häufiger auf als die Hypercalcämie.

Thyreoidektomie verhindert bei der Ratte das Auftreten einer Inaktivitätsosteoporose (s. S. 899).

g) Wachstumshormon

Das Wachstumshormon fördert die Knochenneubildung in erster Linie über eine Steigerung der Teilungsfähigkeit der Osteoblasten. In Knorpelzellkulturen kommt es unter dem Einfluß des Wuchshormons nach einer Latenzzeit von 48 Std zu einem gesteigerten Einbau von tritiummarkiertem Thymidin in die Desoxyribonucleinsäuren und später zu einer Vermehrung der Zellteilung (DAUGHADAY, 1966). Die Vermehrung der Osteoblasten bewirkt bei der Akromegalie eine vermehrte Neubildung von Osteonen (FROST, 1963). Bei einer Akromegalie kann es zu einem vermehrten Knochenabbau mit einer leichten Erhöhung des Serumcalciums und einer

negativen Calciumbilanz ohne klinisch sichtbare Osteoporose kommen (BELL, 1967b; NADARAJAH, 1968).

h) Unklare Ursachen

Bei der *Osteogenesis imperfecta* zeigt sich neben einer verminderten Verkalkung der Knochenmatrix eine starke Vermehrung der Osteocyten, verbunden mit einem gesteigerten Knochenabbau (ROBICHON, 1968).

Bei der *Osteopetrosis* ist der Knochenabbau vermindert und die Calciumabsorption im Darm sowie die Calciumretention im Skelet gesteigert. Als Ursache wird eine Calcitoninüberproduktion diskutiert (s. S. 914).

Bei der *idiopathischen Hypercalciurie* sind isotonenkinetisch gemessene Accretion und Knochenumbau gesteigert und die intestinale Calciumausscheidung im Verhältnis zur Ausscheidung im Urin klein. Die gesamte Calciumausscheidung im Urin und im Darm ist im Verhältnis zum gesteigerten Knochenumbau nicht vermehrt, so daß ein erhöhter Knochenumbau zum Teil als pathogenetisch unklare Ursache der idiopathischen Hypercalciurie angenommen wird (LIBERMANN, 1968).

5. Regulation des Calcium- und des Phosphatstoffwechsels

Das Parathormon ist der wichtigste Regulator der Calciumkonzentration im Plasma. Es wird zusätzlich Vitamin D benötigt, damit die volle Wirkung des Parathormons auf die Calciummobilisation aus dem Knochen zur Geltung kommen kann. Als rasch einsetzender Gegenregulator der Calciumkonzentration im Plasma dient das calciumsenkende Hormon Calcitonin.

Das Skeletwachstum und der Umbau des Knochens werden ferner gesteuert durch das Wachstumshormon, das Thyroxin, das Cortisol und die Sexualhormone (s. Index, S. 896).

a) Das Parathormon

α) Vorkommen, Isolierung, Sekretion und Abbau des Parathormons

Das Parathormon wird bei allen bekannten Tierarten in den Nebenschilddrüsen gebildet.

In der Klinik findet neben dem hochgereinigten Parathormon (PTH) der Nebenschilddrüsenextrakt (PTE) der Firma Lilly Verwendung mit

einer Aktivität von etwa 100 E (USPU der amerikanischen Pharmakopoe)/ml oder 10 E/mg Trockengewicht. Demgegenüber beträgt die Aktivität des hochgereinigten PTH 2000–3000 E/mg Trockengewicht. PTH wurde 1959 mit Gegenstromverteilung isoliert (RASMUSSEN und CRAIG; AURBACH) und später seine Reindarstellung vervollkommen (RASMUSSEN, 1964b; AUERBACH, 1967). Das Parathormon besteht aus einer einzigen Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von etwa 9000 und besitzt ca. 83 Aminosäuren, wobei die halbe Kette noch weitgehend biologisch aktiv ist. Seine detaillierte Struktur ist von POTTS (1968) teilweise aufgeklärt worden. Die sichere Erkennung der biologischen Wirkgruppen wird erst möglich sein, wenn die Struktur des Hormons genau bekannt ist. Die Fähigkeit zur Antikörperbildung bleibt nach Oxydation eines Methionin des PTH oder nach Behandlung mit Zyanogen-Bromid erhalten, während gleichzeitig die biologische Aktivität vernichtet wird (POTTS, 1965).

Gereinigtes Parathormon führt immer gleichzeitig zu einer Vermehrung der Calciummobilisation aus dem Knochen und damit zu einem Calciumanstieg im Plasma und zur Förderung der Phosphatausscheidung durch die Nieren und dadurch zu einem Abfall der Phosphatkonzentration im Plasma. Die beiden Aktivitäten können nicht getrennt werden. In den Nebenschilddrüsen werden mindestens 5 Peptide gefunden, die vor allem in vitro verschiedenartige Wirkungen zeigen (RASMUSSEN, 1964b).

Die Wirksamkeit des Parathormons wird biologisch geprüft durch seine Wirkung auf die Calciummobilisation aus dem Knochen (MUNSON, 1955) und die Phosphatausscheidung durch die Nieren. Die häufigst gebrauchte Prüfung der Calciummobilisation erfolgt an der parathyreoidektomierten Ratte, wobei der Anstieg der Calciumkonzentration nach Injektion eines Extractes mit unbekannter Aktivität gemessen wird. Der Anstieg der Serumcalciumkonzentration und die phosphaturische Wirkung können auch am Menschen geprüft werden. Es sei lediglich darauf hingewiesen, daß der Extrakt vorsichtshalber zuerst subcutan und über die Konjunktiven injiziert wird, damit ein allerdings nur selten auftretender anaphylaktischer Schock vermieden werden kann. Bei intravenöser Injektion von 200 E PTE treten in der Regel keine subjektiven Beschwerden auf; bei einer Infusion von 1000 E PTE über 12 Std findet man gelegentlich Frösteln, kurzdauernde Fieberschübe und Kopfschmerzen, die in gewissen Fällen zum Abbruch der Infusion geführt haben, ohne daß in einem einzigen Fall schwerwiegendere Komplikationen aufgetreten sind. Der unreine PTE wird nicht zu therapeutischen Zwecken verwendet, da es nach

kurzer Zeit zur Bildung von Antikörpern kommt, die mit der Radioimmunmethode von BERSON nachgewiesen wurden (MELICK, 1967).

Die Bestimmung der Parathormonkonzentration erfolgt im Plasma, im Urin und im Organextrakt von Nebenschilddrüsen oder paraneoplastischen Tumoren wie vor allem im Bronchuscarcinom und im Hypernephrom (GOLDBERG, 1964; SHERWOOD, 1967). Für die Bestimmung der Hormonaktivität in Organen und im Urin sind die biologischen Methoden empfindlich genug. Ein ungereinigter Nebenschilddrüsenextrakt kann aus dem Urin von Patienten isoliert und der Calciumanstieg im Plasma von parathyreoidektomierten Ratten gemessen werden (ELIEL, 1965). Die Parathormonkonzentration im Serum kann nur immunologisch, nicht chemisch oder biologisch bestimmt werden. Die Messung erfolgt mit dem Radioimmunoassay nach BERSON u. YALOW (1966). Zur Herstellung von Antikörpern wird Parathormon des Rindes oder des Schweines verwendet, deren allerdings nur beschränkte Kreuzungsreaktion mit menschlichem Parathormon einer der Gründe ist, weshalb nur vereinzelte Autoren die Parathormonkonzentration im Serum in einem großen Teil von normalen Kontrollpersonen bestimmen können (BERSON, 1966; REISS, 1968; ARNAUD, 1971) (Abb. 9). Dabei zeigt es sich, daß die Diskriminierung zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor allem dann gut ist, wenn die Parathormonkonzentration auf das Serumcalcium bezogen wird (ARNAUD, 1971) (Abb. 10). Bei normalen Kontrollpersonen variiert das Serumcalcium mit der Absorptions-Flammenspektrophotometrie gemessen zwischen 8,9 und 10,2 mg-%. Bei einem Anstieg des Serumcalciums von 8,9 auf

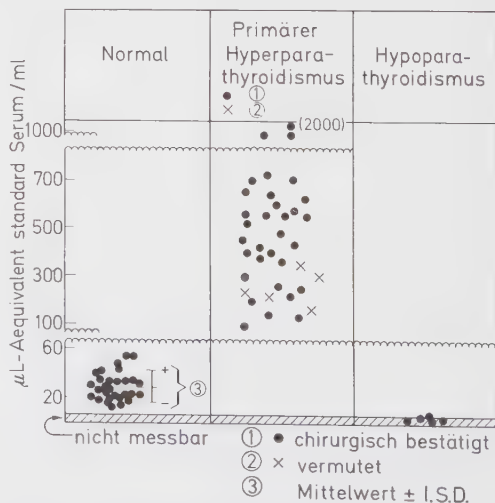


Abb. 9. Die Konzentration von Parathormon im Serum im Normalfall und bei Patienten mit Hypo- und mit Hyperparathyreoidismus. (Nach REISS, 1968a)

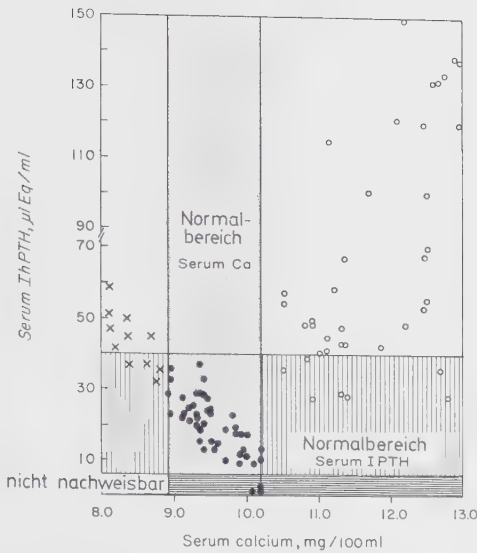


Abb. 10. Parathormonkonzentration (IhPTH), radioimmunologisch gemessen und bezogen auf das Serumcalcium: normale Kontrollpersonen ($\bullet$), hypocalcämische Patienten ($\times$), Patienten mit chirurgisch verifiziertem Hyperparathyreoidismus ($\circ$) (ARNAUD, 1971)

10,2 mg-% fällt die Parathormonkonzentration auf mehr als die Hälfte ab, da eine Hemmung der Parathormonsekretion eintritt. Falls diese Hemmung wegfällt, kann bereits im normocalcämischen Bereich von einem primären Hyperparathyreoidismus gesprochen werden. In der Regel ist die Parathormonkonzentration bei einer Hypocalcämie mit normaler Nierenfunktion (z.B. intestinale Malabsorption, Pseudohypoparathyreoidismus) in der gleichen Größenordnung als beim primären Hyperparathyreoidismus. Bei einer chronischen Einschränkung der Nierenfunktion sind die Werte höher, da ein großer Teil des Parathormons normalerweise in der Niere abgebaut wird (MELICK, 1969; ARNAUD, 1971). Aus vereinzelt Adenomen der Nebenschilddrüsen wurde menschliches Parathormon isoliert, das in seinen chemischen Eigenschaften dem Parathormon des Rindes ähnlich war (O'RIORDAN, 1966).

Eine Verminderung oder eine Vermehrung des Parathormons im Plasma wird in der Klinik zudem mit indirekten Methoden geschätzt. Die Beurteilung eines Hyperparathyreoidismus oder Hypoparathyreoidismus stützt sich auf die Summe der biologischen Angriffspunkte, wobei der Messung der Calciumkonzentration im Plasma eine überragende Bedeutung zukommt.

Die Parathormonkonzentration im Plasma variiert im akuten Versuch umgekehrt proportional zur Serum-Calcium- und Magnesium-Konzentration sowie zur Calcitoninkonzentration (Abb. 11). Ein Abfall des Serumcalciums hat eine erhöhte Freisetzung von Parathormon innerhalb

von Minuten zur Folge (Abb. 12). Eine Perfusion der Nebenschilddrüse der Ziege mit calcium- oder magnesiumreichem Blut führt zu einer Hemmung der Parathormonsekretion (CARE, 1966). Die Menge des aus Nebenschilddrüsen extrahierbaren Parathormons liegt in der gleichen Größenordnung wie die Menge im Plasma. Dementsprechend wird der Inhalt der Nebenschilddrüsen an Parathormon bei der Kuh vermutlich zwischen 3- und 15mal pro Std

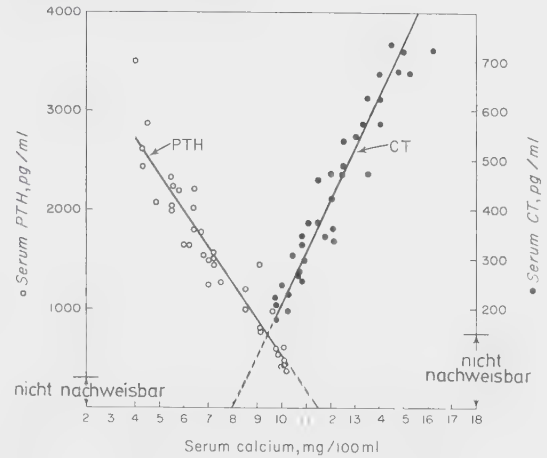


Abb. 11. Calcitonin- und Parathormonkonzentration des Schweines, radioimmunologisch bestimmt, bezogen auf das Serumcalcium: r für Parathormon (PTH): $-0,942$, für Calcitonin (CT): $+0,964$; p für beide $0,001$ (ARNAUD, 1970)

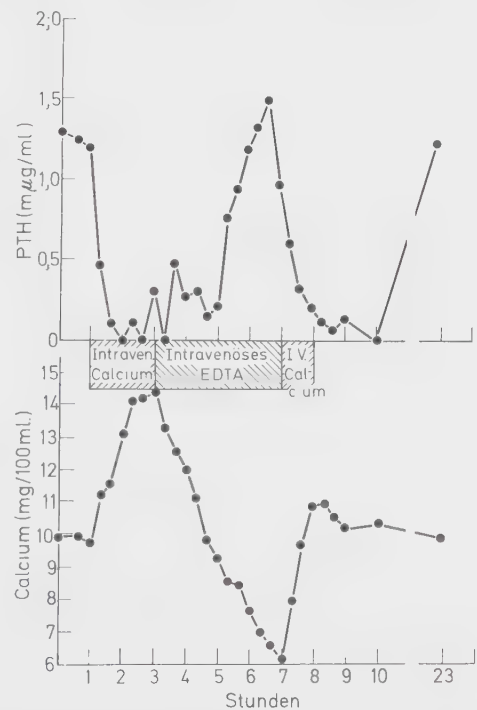


Abb. 12. Calcium und Parathormon im Plasma nach einer Infusion von Calciumchlorid (196,4 mÄq/Std) und Na_2EDTA (115 mÄq/Std). (Nach SHERWOOD, 1966)

durch Synthese erneuert (SHERWOOD, 1966, 1968a; BUCKLE, 1968).

Bei normalen Kontrollpersonen verhält sich die Parathormonkonzentration im Serum umgekehrt proportional zur Calciumkonzentration, die deshalb bei pathologischen Zuständen bei der Beurteilung von Grenzfällen immer mit berücksichtigt werden muß (ARNAUD, 1971).

Bei calciumarm ernährten Ratten sind die Nebenschilddrüsen hyperplastisch, ohne daß es zu einem Abfall der Serumcalciumkonzentration kommt. Eine Akromegalie kann mit einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen verbunden sein. Möglicherweise führt der Anstieg der Phosphatkonzentration im Plasma zu häufigen, nicht meßbaren Abfällen der Calciumkonzentration, die einen sekundären Hyperparathyreoidismus zur Folge haben. Eine erhöhte Calciumzufuhr hemmt bei der Ratte die isopenkinetisch gemessene Knochenresorption, ohne daß die Serumcalciumkonzentration verändert wird (BRONNER, 1965). Die Parathormonkonzentration im Plasma ist bei der Sarkoidose schon bei Normocalcämie erniedrigt als Ausdruck einer Hemmung der Parathormonsekretion bei einer erhöhten Calciumfreisetzung (REISS, 1968b). Ein ähnlicher Mechanismus wird als Grund des normocalcämischen sekundären Hyperparathyreoidismus bei einer verminderten Calciumabsorption wegen Malabsorption angenommen. Neben der Hypocalcämie bedeutet eine gegenüber Normalfällen erhöhte Zahl von kleinen, nicht meßbaren Abfällen der Serumcalciumkonzentration vermutlich bereits einen Stimulus für eine vermehrte Freisetzung von Parathormon (FISCHER, 1969, 1970).

Ratten, die ohne Magnesium ernährt werden, entwickeln einen Hyperparathyreoidismus mit Hypercalcämie, die durch Parathyreoidektomie verhindert wird (GITELMAN, 1968). Ein Anstieg der Calcium- oder der Magnesiumkonzentration im Plasma führt umgekehrt zu einer Hemmung der Freisetzung von Parathormon (CARE, 1966). Ein Anstieg der Phosphatkonzentration im Plasma allein hat hingegen keinen sicheren Einfluß, es sei denn, er führe über eine gleichzeitige Senkung der Serumcalciumkonzentration zu einer erhöhten Freisetzung von Parathormon. Das zentrale Nervensystem und die Hypophyse haben keinen nachweisbaren Einfluß auf die Nebenschilddrüsen.

In Nebenschilddrüsenzellen *in vitro* kommt es bei einer Verminderung der Calcium- oder der Magnesiumkonzentration im Inkubationsmedium zu einer erhöhten Freisetzung von Parathormon, zu einer Steigerung der Aminosäureaufnahme, der Nucleinsäure- und der Proteinsynthese und zu einer Vermehrung von Sekretgranula. Eine erhöhte Calciumkonzentra-

tion führt zu einer Hemmung dieser Vorgänge (RAISZ, 1965a, 1969; SHERWOOD, 1970).

Die erhöhte Parathormonkonzentration kann in der Regel bei einer diffusen Hyperplasie der Nebenschilddrüsen oder beim sekundären Hyperparathyreoidismus durch Calciuminfusionen gehemmt werden (REISS, 1969). Eine Ausnahme bilden Adenome und gewisse Formen der Hyperplasie der Nebenschilddrüsen beim primären und beim tertiären Hyperparathyreoidismus und bei paraneoplastischen Tumoren mit parathormonähnlicher Aktivität, die unabhängig von der Konzentration des Calciums im Serum vermehrt Parathormon sezernieren (SHERWOOD, 1968). Dieser Tatsache wurde bei der Abklärung von Hypercalcämien unklarer Genese Rechnung getragen. Eine Calciuminfusion führt häufig zu einem Rückgang der Phosphatclearance als Zeichen einer Hemmung der Parathormonsekretion mit Ausnahme der meisten Fälle mit primärem Hyperparathyreoidismus, die autonom Parathormon freisetzen (KYLE, 1962) (s. S. 982f.).

Der Abbau des Hormons geht im Plasma innert weniger Stunden vor sich. Die Halbwertszeit des bovinen Hormons beträgt beim Menschen zwischen 10 und 20 und bei der Kuh 20 min, unabhängig von der Serumcalciumkonzentration zwischen 4 und 12 mg/100 ml (ARNAUD, 1967; SHERWOOD, 1968). MUNSON (1955) stellte bei parathyreoidektomierten Ratten bei calciumarmer Ernährung schon nach 2 Std eine Hypocalcämie fest. DAVIS (1960) fand, daß Nebenschilddrüsentransplantate im Testis stärker wirksam sind als in der Milz und glaubt deshalb, daß das Hormon in der Leber zerstört wird. Solche Transplantationsversuche schließen eine nervöse Kontrolle der Freisetzung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen aus. ORIMO (1965) und MARTIN (1969) wiesen einen vermehrten Abbau von Parathormonen *in vitro* in der Niere im Verhältnis zu Milz, Skelettmuskel und Leber nach. Die Halbwertszeit im Plasma ist bei niereninsuffizienten und nephrektomierten Patienten verlängert (MELICK, 1969). Ein immunologisch nachweisbares Parathormon verschwindet bei der Urämie nach Parathyreoidektomie langsamer aus dem Plasma (BERSON, 1968).

β) Angriffspunkte des Parathormons

Die wichtigsten Angriffspunkte sind der Knochen, die Nieren und der Dünndarm.

Knochen. Parathormon bewirkt einen Anstieg der Calciumkonzentration im Plasma. Dieser wird in erster Linie durch eine vermehrte Cal-

ciummobilisation aus dem Knochen und einen damit verbundenen Knochenabbau herbeiführt. Dabei kommt es zu einer vermehrten Osteoclasten- und vermutlich Osteocytentätigkeit. Für die langdauernde quantitativ wichtige Wirkung des Parathormons auf den Knochenabbau sind vermutlich die Osteoclasten verantwortlich, für die Regulation der Serumcalciumkonzentration ist neben der Förderung der Calciumrückresorption durch die Nieren und der Calciumabsorption im Darm die antagonistische Wirkung von Parathormon und Calcitonin an den Osteocyten entscheidend (RASMUSSEN, 1967b). Die Bedeutung der Parathormonwirkung auf die Osteocyten wird ferner durch die Tatsache hervorgehoben, daß die Osteoclasten durch ^{239}Pu Plutonium oder Paraminosalicylsäure gehemmt werden können, ohne daß die Calciummobilisation aus dem Knochen unter dem Einfluß von Parathormon merklich gestört wird (DOTY, 1965). Parathormon fördert die Calciumfreisetzung um die Osteocyten herum, die nach Parathormoneinwirkung von einem Hof umgeben werden (BÉLANGER, 1968; FEINBLATT, 1970). Die Zerstörung der Knochenmatrix rund um die Osteocyten herum durch eine Gelatinase kann auf der Filmoberfläche photographisch festgehalten werden.

Parathormon bewirkt eine histochemisch nachweisbare Vermehrung der alkalischen Phosphatase in den Osteocyten (BÉLANGER, 1963). Die alkalische Phosphatase ist vermutlich eine Pyrophosphatase, die bewirkt, daß Pyrophosphate vermehrt abgebaut werden, was die Kristallauflösung fördern würde (FLEISCH, 1970; RUSSELL, 1968a) (s. S. 920).

Ein Hauptangriffspunkt des Parathormons liegt in der Förderung der Knochenauflösung durch die Osteoclasten. Seit der Beobachtung von BARNICOT (1948), der nach Implantation von Nebenschilddrüsengewebe über dem Knochen in loco Fibroosteoclasten nachweisen konnte, besteht kein Zweifel, daß Parathormon direkt am Knochen angreift und zu einem gesteigerten Knochenabbau führt. In ähnlicher Weise wurde eine direkte Wirkung von Parathormon in vitro in Knochenzellkulturen festgestellt: eine Vermehrung der Osteoclasten, eine Vermehrung und eine erhöhte Freisetzung der sauren Phosphatase in und aus den Osteoclasten und eine erhöhte Freisetzung von radioaktivem ^{45}Ca Calcium sowie von Hydroxyprolinen als Ausdruck des gleichzeitigen Mineral- und Kollagenabbaus (GAILLARD, 1961; RAISZ, 1965b; SUSI, 1966). Calcium wird dabei in erster Linie aus älteren Teilen des Knochens mobilisiert. Die erwähnte erhöhte Calciumfreisetzung kann nur dann nachgewiesen werden, wenn der Knochen des Versuchstieres 3 Wochen vor

Verabreichung des Parathormons mit radioaktivem ^{45}Ca Calcium markiert wird. Bei einer gleichzeitigen Injektion von Parathormon und von ^{45}Ca Calcium wird das radioaktive Calcium nicht aus den neu gebildeten Teilen des Skelets mobilisiert (TALMAGE, 1965). Eine plötzliche Senkung der Serumcalciumkonzentration führt unabhängig vom Parathormon zu einer sofort einsetzenden Calciumfreisetzung aus dem Knochen, die sich bei parathyreoidektomierten Ratten und bei normalen Kontrolltieren nicht wesentlich unterscheidet. Dieser plötzliche Austritt von Calcium aus dem Knochen steht nicht unter der Regulation des Parathormons (ROSENBAUM, 1964). Ein ähnlicher Vorgang zeigt sich auch unmittelbar nach einer Injektion von Parathormon, indem die Phosphatkonzentration im Plasma gesenkt und gleichzeitig vermehrt Calcium freigesetzt wird, bevor die Neudifferenzierung von Osteoclasten oder Osteocyten in Gang kommt.

Bei der Parathormonwirkung am Knochen steht eine Vermehrung der Osteoclasten, der vermehrte Zellteilungen und eine Zellneudifferenzierung vorausgeht, im Vordergrund. Ein vermehrter Einbau von Thymidin in Knochenzellkulturen deutet auf eine Synthese von Desoxyribonucleinsäuren und damit verbunden auf häufigere Zellteilungen hin (YOUNG, 1964). Diese Wirkung ist typisch für Parathormon und kann durch calciumreiche Peritonealflüssigkeit bei parathyreoidektomierten Ratten nicht hervorgerufen werden. Hingegen kann eine Stimulierung des ^3H -Cytidin-Einbaus in die Ribonucleinsäure durch Parathormon oder calciumreiche Peritoneal-Flüssigkeit gefördert werden (PARK, 1968). Die verstärkte Freisetzung von Calcium aus Knochenzellkulturen und die Bildung von Osteoclasten wird durch Actinomycin-D, das in erster Linie die durch Desoxyribonucleinsäure gesteuerte Proteinsynthese über eine Hemmung der Messenger-Nucleinsäure bremsst, in vitro verhindert (s. Abb. 9, Kap. I) (RAISZ, 1965b; GAILLARD, 1965a). Die unter dem Einfluß von Parathormon vor sich gehende Calciummobilisation aus dem Knochen wird auch in vivo bei mit Actinomycin D-behandelten Tieren weitgehend verhindert (Abb. 13) (RASMUSSEN, 1964a).

Einen weiteren Hinweis für einen cellulären Angriffspunkt von Parathormon geben die Versuche von TENENHOUSE (1966), der Ascitestumorzellen zusammen mit radioaktivem ^{45}Ca Calcium markierten Knochensplittern inkubierte und dabei eine erhöhte Freisetzung von ^{45}Ca Calcium nachwies. Wurden die mit Parathormon inkubierten Zellen abzentrifugiert, konnte in der Inkubationsflüssigkeit ein Faktor isoliert werden, der in seinen chemischen Eigenschaften

vom Parathormon verschieden ist. Dieser Faktor führt zu einer Freisetzung von Calcium aus Knochensplittern, während Parathormon ohne die Anwesenheit von Zellen keinen Einfluß ausübt. Unter dem Einfluß von Parathormon wird in den Osteocyten vermehrt alkalische Phosphatase gebildet. Möglicherweise handelt es sich um die oben erwähnte alkalische Phosphatase, die als Pyrophosphatase den Abbau der Schutzschicht aus Pyrophosphaten rund um die Osteocyten beschleunigt und dadurch den Knochenabbau fördert (s. S. 920). Die Zusammenhänge sind allerdings noch hypothetisch. Dennoch scheint die Tatsache gesichert, daß das Parathormon einen cellulären Angriffspunkt besitzt und daß Zellen (Osteoclasten oder Osteocyten) vermutlich durch Freisetzung von Enzymen den Knochenabbau fördern. Für diese Auffassung sprechen auch die Resultate von VAES (1967), der in Knochenzellkulturen unter dem Einfluß von Parathormon eine vermehrte Freisetzung von sauren Hydrolasen wie der Beta-Glucuronidase und der Hyaluronidase aus Lysosomen in Knochenzellkulturen nachwies, die in erster Linie Mucopolysaccharide auflösen. Diese Hydrolasen haben ein pH-Optimum im sauren Bereich. Als Ausdruck ihrer erhöhten Freisetzung ist die Konzentration der sauren Phosphatase in vereinzelten Fällen mit Hyperparathyreoidismus im Plasma erhöht und kann durch Calcitonin in vivo und in vitro vermindert werden (DORY, 1968; HEERSCHKE, 1969). Vermutlich geht eine Synthese von Hydrolasen der Parathormonwirkung voraus, da bei mit Parathormon behandelten Knochenzellkulturen gleichzeitig mit der Vermehrung der Osteoclasten die erhöhte Freisetzung erst nach 5 Std gemessen werden kann. Actinomycin-D, das die Proteinsynthese hemmt, verhindert auch die erhöhte Freisetzung von sauren Hydrolasen. Die Wirkung ist ähnlich der Auflösung von Knorpel durch das Vitamin A oder der Phagocytose der Leukocyten. Im Gegensatz zum Parathormon kann nur die Wirkung von Vitamin A in isolierten Lysosomen gezeigt werden (FELL, 1962). Die durch das Vitamin A in vitro hervorgerufene verstärkte Freisetzung von proteolytischen Lysosomenenzymen wird durch Hydrocortisol in einer Dosis gehemmt, die auf die Vermehrung der Osteoclasten und den Mineralverlust aus dem Knochen keinen Einfluß hat. Umgekehrt hat das Calcitonin in vitro trotz Hemmung der Calciumfreisetzung und der Fibroosteoclasten keinen Einfluß auf die Freisetzung von Lysosomenenzymen (REYNOLDS, 1968). Es besteht unter diesen Umständen keine Korrelation zwischen der Wirkung auf die Knochenresorption und auf Lysozymenenzymen. Die vermehrte

Freisetzung von Hydrolasen ist nicht sicher durch einen direkten Angriffspunkt von Parathormon an den Lysosomen zu verstehen.

Die Bedeutung dieser Resultate ist zudem noch umstritten, da in den Lysosomen keine Kollagenase nachgewiesen wurde und Kollagen der Hauptbestandteil der Knochenmatrix ist (s. S. 887). Der Nachweis eines kollagenolytischen Faktors, der durch Parathormon aktiviert wird, ist in Knochenzellkulturen gelungen. Der celluläre Ursprung des Faktors ist unbekannt (WALKER, 1964).

Parathormon führt neben der Freisetzung von Calcium aus dem Knochen zu einer Auflösung der Knochenmatrix. Ausdruck einer Auflösung der Knochengrundsubstanz ist die erhöhte Ausscheidung von *Hydroxyprolin* in den Urin. Diese ist beim Hyperparathyreoidismus eher durch eine erhöhte Knochenresorption als durch eine gesteigerte Kollagensynthese bedingt. Die Ausscheidung von Hydroxyprolinen geht nach Parathyreoidektomie schlagartig zurück, obwohl postoperativ eine vermehrte Knochenneubildung und eine erhöhte alkalische Phosphatase im Plasma gefunden werden (MCDONALD, 1965). Eine Calciuminfusion, die die Parathormonsekretion bremst und die Calcitoninfreisetzung fördert, führt zu einer Hemmung sowohl der Knochenresorption als auch der Ausscheidung der Hydroxyproline im Urin (KEISER, 1964).

Die Auflösung von Apatit in Calcium und in Phosphat wird durch Zerstörung einer Schutzschicht aus Pyrophosphaten vermutlich durch eine Pyrophosphatase gefördert (FLEISCH, 1966) (s. S. 920). NEUMAN (1958) nahm ferner an, daß eine Vermehrung von Wasserstoffionen, wie sie bei der erhöhten Freisetzung von Milchsäure unter dem Einfluß von Parathormon gefunden wird, die Mineralauflösung fördern könnte. Acetazolamid (Diamox), das die Carboanhydrase und damit eine Ansäuerung hemmt, verhindert eine durch Parathormon ausgelöste verstärkte Calciummobilisation beim Huhn (SIEGMUND, 1965). Eine deutliche Herabsetzung des pH unter 6,8 wurde bis jetzt in loco an der Knochenoberfläche nicht nachgewiesen. Der Inhalt der Lysosomen ist sauer und könnte neben der Auflösung der Knochengrundsubstanz durch Hydrolasen eine Auflösung des Apatits herbeiführen.

Parathormon und Vitamin D führen zusammen mit einer Erhöhung der Serumcalciumkonzentration zu einem Anstieg der Citratkonzentration im Plasma. Die Aconitase wird durch Calcium gehemmt und möglicherweise ist Citratvermehrung lediglich eine Folge der Hypercalcämie (s. S. 907). Die Vermehrung von Citrat, weniger von Lactat, die als Chelat-

bildner des Calciums den Knochen auflösen würden, ist eine attraktive Hypothese, die aber fallengelassen werden muß, da die Citratkonzentration im Knochen in keiner Weise genügt, um eine vermehrte Calciummobilisation hervorzurufen.

Selbst wenn Knochenzellkulturen von mit Parathormon behandelten Tieren *in vitro* in einer Konzentration von 1,5 mMol/l Citrat inkubiert werden, die weit höher ist als die Konzentration *in vivo* in Knochenzellen, wird immer noch mehr Calcium unter dem Einfluß von Parathormon freigesetzt als bei Kontrolltieren (VAES, 1967). Ferner kann ein Anstieg der Serumcalciumkonzentration unter dem Einfluß von Vitamin D bei mit Cortisol behandelten Ratten auch ohne gleichzeitigen Anstieg der Citratbildung beobachtet werden (HARRISON, 1957).

Eine Vermehrung von Citrat und von Lactat im Plasma *in vivo* und in Knochenzellkulturen *in vitro* deutet lediglich darauf hin, daß vermehrt Glucose abgebaut wird und dabei Lactat, Citrat und CO₂ freigesetzt werden. Die Citratvermehrung könnte aber eine sekundäre Folge der vermehrten Calciumaufnahme durch die Osteoclasten sein, wodurch die Aconitase und damit der Citratabbau gehemmt wird (VAES, 1967; COHN, 1965). Nebenschilddrüsenextrakt hemmt die Isocitratdehydrogenase *in vitro* in Knochenzellkulturen, so daß ein Zusammenhang mit einer Hemmung der Oxydation von Diphosphopyridinnucleotiden und Triphosphopyridinnucleotiden als Angriffspunkt des Parathormons diskutiert wurde, obwohl Calciumwirkung und Parathormonwirkung nicht unterschieden werden können (HEKKELMAN, 1963; HERRMANN-ERLEE, 1966). Vermehrter Sauerstoffverbrauch wird in isolierten Mitochondrien beobachtet, die mit Parathormon und einem oxydierbaren Substrat inkubiert werden (RASMUSSEN, 1966).

In Knochenbiopsien vom Beckenkamm von Patienten mit operativ verifiziertem primärem Hyperparathyreoidismus wies RIGGS (1965) mit Hilfe der Mikroradiographie in allen Fällen eine vermehrte Knochenresorption nach, während BINSWANGER (1968) nur in der Hälfte der Fälle eine mäßige Vermehrung der Osteoclasten pro Trabekeloberfläche zeigen konnte. Demgegenüber bleibt die Zahl der Osteoclasten bei Normalpersonen während des ganzen Lebens konstant (s. S. 892). Es ist möglich, daß bei einem Teil der Patienten mit Hyperparathyreoidismus ohne Vermehrung der Fibroosteoclasten die Gegenregulation durch das Calcitonin die Osteoclasten zum Verschwinden bringt (s. S. 892).

Parathormon bewirkt über einen gesteigerten Knochenabbau eine Osteoporose. Die Knochendichte in den Phalangen nimmt dementspre-

chend nach Parathyreoidektomie wieder zu (FORLAND, 1968).

Die Knochenneubildung kann beim Hyperparathyreoidismus gesteigert oder vermindert sein. Bei einem Teil der Patienten könnte ein vermehrter Knochenabbau, ähnlich wie bei der Inaktivitätsosteoporose, kompensatorisch über Biegunskräfte am Knochen zu einer vermehrten Knochenneubildung führen (BASSETT, 1966).

WHITEHEAD (1959) findet eine verminderte Aufnahme von radioaktivem ³²Phosphat in den Knochen von mit PTE-behandelten Ratten und folgert, daß die Knochenneubildung dadurch gebremst wird. Bei Knochenzellkulturen *in vitro* fällt die kompensatorische Neubildung weg, deshalb erscheint hier eine hemmende Wirkung des Parathormons auf die Knochenneubildung wahrscheinlicher. Die Osteoblasten verschwinden in mit Parathormon behandelten Knochenzellkulturen innert 3—4 Tagen (GAILLARD, 1961). Eine morphologische Zelldifferenzierung ist in Zellkulturen schwierig. Ausdruck einer möglicherweise verminderten Osteoblastentätigkeit ist die Hemmung der Prolin- und der Glycinaufnahme in die Osteoblasten und in die Knochenmatrix und der Kollagensynthese (GAILLARD, 1965b; YOUNG, 1964; OWEN, 1968; FLANAGAN, 1969). Diese Wirkung ist nicht sicher auf das Parathormon zurückzuführen, da auch eine Inkubation in einem calciumreichen Medium eine Hemmung der Kollagensynthese hervorruft (PARK, 1968). Bei Knochenzellkulturen von Patienten mit Hyperparathyreoidismus ohne radiologisch sichtbare Knochenbeteiligung und mit normaler Hydroxyprolinausscheidung im Urin ist die Prolinaufnahme in das Kollagen vermindert, bei Fällen mit radiologisch sichtbarer Skeletbeteiligung und erhöhter Hydroxyprolinausscheidung im Urin ist sie als Ausdruck einer gesteigerten kompensatorischen Knochenneubildung vermehrt. Der Sauerstoffverbrauch ist immer erhöht (FLANAGAN, 1965).

Eine eindeutige Wirkung des Parathormons auf die Knochenneubildung kann nicht nachgewiesen werden.

Nieren. In den Nieren bewirkt das Parathormon, im Gegensatz zur Beschleunigung der Calciummobilisation aus dem Knochen, die innert Stunden eintritt, innert Minuten eine vermehrte Ausscheidung von Phosphat, die unabhängig von einer Änderung der glomerulären Filtration erfolgt. Eine Injektion von Parathormon in eine Nierenarterie hat die gleiche Wirkung (PULLMAN, 1960). Neben einer Hemmung der Phosphatrückresorption kommt es möglicherweise zu einer verstärkten Sekretion aus den distalen Tubuli, da in einzelnen Fällen die Phosphat-

clearance die Kreatininclearance übersteigt (WEBSTER, 1967). Eine selektive Zerstörung der distalen Tubuli durch Quecksilberchlorid führt zu einer Hemmung der hormonabhängigen Phosphatausscheidung; umgekehrt weisen Stopflow-Experimente beim Hund auf eine Hemmung der Phosphatrückresorption in den proximalen Tubuli hin (NICHOLSON, 1959; LAMBERT, 1963). Nierenzellen und Mitochondrien nehmen in vitro unter dem Einfluß von Parathormon vermehrt radioaktives Phosphat auf (RASMUSSEN, 1966; EGAWA, 1964). Diese Resultate können als Hemmung der Phosphatrückresorption in den proximalen Tubuli oder als Förderung der Phosphatausscheidung in den distalen Tubuli interpretiert werden. Die Frage des oder der tubulären Angriffspunkte des Parathormons bleibt damit noch offen.

Ferner kommt es unter Parathormon zu einer vermehrten tubulären Rückresorption von Calcium und von Magnesium (RASMUSSEN, 1963a; MACINTYRE, 1963; MASSRY, 1969). Diese wird in der Regel überboten vom erhöhten glomerulären Calcium- und Magnesiumangebot, da Calcium und Magnesium durch den gesteigerten Knochenabbau vermehrt freigesetzt werden. Bei parathyreoidektomierten Patienten bewirkt PTE anfänglich eine verminderte, nach 1–4 Tagen eine gesteigerte Ausscheidung von Calcium und Magnesium (GILL, 1967). Die Hypercalciurie und die gleichzeitige vermehrte Ausscheidung von Bicarbonat und die dadurch bedingte Alkalisierung des Urins können zu Nephrocalcinose und zu Nierensteinbildung führen.

Die erhöhte tubuläre Rückresorption von Glucose, die unter dem Einfluß von Parathormon eintritt, wurde in vereinzelt Fällen bei der Abklärung einer Hypercalcämie diagnostisch verwendet (HALVER, 1967). Außerdem werden Kalium, Natrium, Chlorid, Citrat, Sulfat, Bicarbonat, Wasser und Aminosäuren vermehrt ausgeschieden, Wasserstoffionen und Ammoniak vermehrt rückresorbiert, wobei sich nicht immer abgrenzen läßt, ob es sich um primäre Wirkungen des Parathormons handelt oder ob der Störung sekundäre Tubulusschäden infolge Hypercalcämie zugrunde liegen. Dies gilt vor allem für die Hyposthenurie bei Hypercalcämie, die sowohl durch eine Störung des Gegenstromsystems bei einer Verminderung des Natriumgehalts im Nierenmark und/oder eine Vasopressinresistenz am distalen Tubulus, als auch durch eine direkte Wirkung von Parathormon auf die Nierentubuli hervorgerufen werden kann (EPSTEIN, 1959; FOURMAN, 1963).

Darm. Parathormon fördert die Resorption von Calcium, Magnesium und Phosphat durch die

Dünndarmschleimhaut. Diese Wirkung kann in vivo und in vitro, letztere bei Verwendung von isolierten Darmzotten, gezeigt werden. Bei parathyreoidektomierten Ratten ist die Aufnahme von ^{45}Ca deutlich verzögert (RASMUSSEN, 1963a; WINTER, 1970).

In etwa 10% der Fälle mit Hyperparathyreoidismus kommt es mit oder ohne Inselzelladenome des Pankreas zu Geschwürbildung in Magen und Duodenum. Diese sind bei der familiär auftretenden polyglandulären Adenomatose häufig (ZOLLINGER, 1955; SCHMID, 1961). Meistens findet nach Parathyreoidektomie eine Rückbildung der Ulcera statt. In einem besonders gut belegten, aber nicht allgemein gültigen Fall konnte die Säuresekretion des Magens auch nach Parathyreoidektomie durch Calciumzufuhr gesteigert werden. Perorale Calciumzufuhr und Calciuminfusionen mit einer akuten Erhöhung des Serum-Calciums bewirken eine vermehrte Freisetzung von Magensäure (BARERAS, 1967, 1970). Calcium führt zu einer verstärkten Freisetzung von Gastrin bei einem Fall von Zollinger-Ellison-Syndrom (TRUDEAU, 1969). Eine chronische Erhöhung des Serumcalciums geht nicht immer mit einer vermehrten Magensaftsekretion einher (MURPHY, 1966).

γ) Wirkungsweise

Die Wirkungsweise von Parathormon verläuft in verschiedenen zeitlichen Phasen über eine Reihe von örtlichen Angriffspunkten. Die gesteigerte Phosphatausscheidung und die Vermehrung der Calciumrückresorption in den Nierentubuli setzen rasch ein und sind Gen- und Vitamin D-unabhängig. Vermutlich handelt es sich um eine Hemmung oder Förderung von Transportmechanismen. Der unter dem Einfluß des Parathormons eintretende erhöhte Knochenabbau mit einer vermehrten Freisetzung von Calcium aus dem Knochen und einer vermehrten Ausscheidung von Hydroxyprolin in den Urin entwickelt sich innert Stunden und hängt zu einem großen Teil von Proteinsynthesen ab, da er in Gegenwart von Actinomycin D (Abb. 13) (s. S. 905) nur unwesentlich gesteigert wird (RASMUSSEN, 1964a). Die Wirkung von Parathormon auf den Knochen setzt zudem weitgehend die Gegenwart von Vitamin D voraus (RASMUSSEN, 1963b) (Abb. 14).

Die Calciumabsorption im Dünndarm nimmt gewissermaßen eine Zwischenstellung ein, sie setzt langsamer ein als die Wirkung auf die Nieren und schneller als die Calciummobilisation aus dem Knochen, ist aber gegenüber der Wirkung auf den Knochen schneller erschöpft (RASMUSSEN, 1961). Die Freisetzung von Calcium

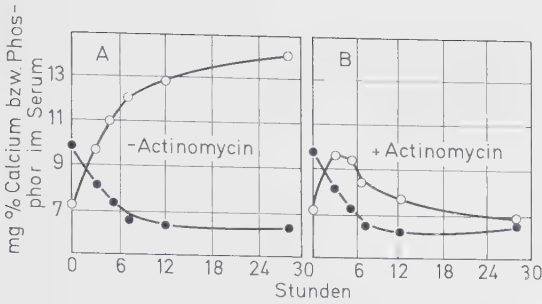


Abb. 13. Die Veränderungen der Calcium- (Punkte) und der Phosphatkonzentration (Kreise) im Serum nach Injektion von 200 µg Parathormon in parathyreoidektomierten Ratten. Links ohne Actinomycin D, rechts mit 1 µg/g Körpergewicht Actinomycin D behandelte Ratten 2 Std vor der Injektion von Parathormon. (Nach RASMUSSEN, 1964)

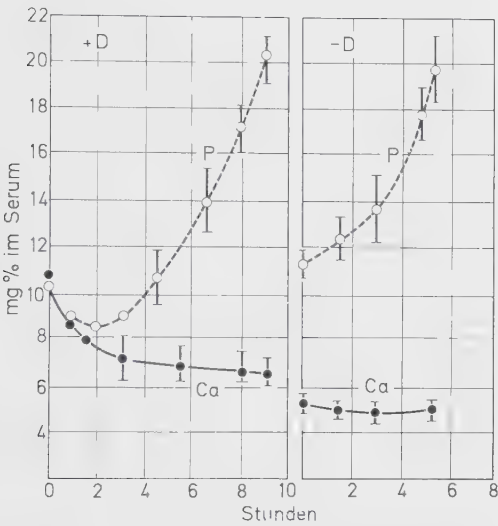


Abb. 14. Die Veränderungen der Calcium- und der Phosphatkonzentration im Serum nach Parathyreoidektomie bei mit Vitamin D und wenig Calcium (links) und bei ohne Vitamin D und mit normalen Mengen von Calcium ernährten Ratten (rechts). Der Abfall des Serumphosphats in den ersten 2 Std nach Parathyreoidektomie bei mit Vitamin D ernährten Ratten ist signifikant gegenüber dem Ursprungswert ($p < 0,01$). (Nach RASMUSSEN, 1963)

aus isolierten Dünndarmzotten wird unter dem Einfluß des Parathormons nur in der Gegenwart von Vitamin D beschleunigt (RASMUSSEN, 1963 a). Nebenschilddrüsenextrakt führt zu einer vermehrten Synthese von Ribonucleinsäuren in der Darmschleimhaut (HAMILTON, 1968).

Unabhängig von Parathormonen und von Vitamin D führt eine erhöhte Zufuhr von Milchzucker zu einer vermehrten Calciumresorption durch den Darm. Bei mit Milchzucker oder mit Calcium vorbehandelten Tieren bewirkt Parathormon auch ohne Vitamin D einen Anstieg des Serum-Calciums in vivo und eine vermehrte Calciumfreisetzung aus Knochenzellkulturen in vitro (AU, 1967).

Beim Menschen bedeutet ein Nichtansprechen auf exogene Zufuhr von Parathormon bei der extremen Malabsorption nicht eindeutig einen Vitamin D-Mangel oder ein Nichtansprechen des Skelets. Die zugeführten Hormonmengen sind möglicherweise zu klein gegenüber der stark erhöhten Parathormonkonzentration im Serum beim sekundären Hyperparathyreoidismus. In der Regel konnte selbst bei diesen Fällen eine Vermehrung der Osteoclasten in Knochenbiopsien nachgewiesen werden (FISCHER, 1970). Das bei Hypocalcämie und Vitamin D-Mangel vermehrte Osteoid ist höchstens ein relatives, sicher kein absolutes Hindernis für die Wirkung der Osteoclasten auf den Knochen.

Die Mitochondrienmembran bildet einen subcellulären Angriffspunkt von Parathormon. Die isolierten Mitochondrien von Leber und Nieren sind für die Aufklärung der Wirkungsweise des Parathormons geeignet. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen oxydativer Phosphorylierung und hormonbedingtem Ionentransport in die Mitochondrien. Die Nierentubuli scheiden in vivo vermehrt Phosphat, Sulfat, Kalium und Wasser aus und vermindert Wasserstoffionen. Gewissermaßen wie am Modell wird die Aufnahme von Phosphat, Sulfat, Kalium, Wasser in die Mitochondrien gefördert und die Wasserstoffionenaufnahme gebremst (Tabelle 2, Abb. 15). Diese Wirkungen treten, ähnlich wie in vivo in den Nierentubuli, auch bei Fehlen von Vitamin D zutage. Dabei muß ein Teil der Wirkungen am Nierentubulus vermutlich auf die Hypercalcämie und auf makroskopisch nicht immer erkennbare Nephrocalcinose zurückgeführt werden. Trotzdem ist die Analogie in der Wirkung am Nierentubulus und an den Mitochondrien eindrucklich.

Der Magnesiumkonzentration kommt wahrscheinlich eine Schlüsselstellung zu als Aktivator der oxydativen Phosphorylierung und der alka-

Tabelle 2. Ähnlichkeiten zwischen der Wirkung des Parathormons auf die Nierentubuli und auf Mitochondrien

	Ausscheidung durch Nierentubuli in vivo		Aufnahme durch Mitochondrien in vitro	
	Förderung	Hemmung	Förderung	Hemmung
PO ₄	+		+	
SO ₄	+		+	
K	+		+	
H		+		+
Ca		+	+	+(beschleunigte Ausscheidung)
Mg		+	+	
H ₂ O	+		+	

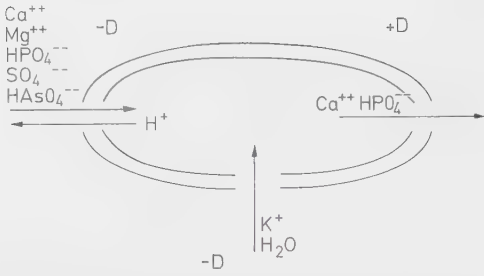


Abb. 15. Schematische Darstellung der Wirkung des Parathormons auf Mitochondrien. +D heißt: Vitamin D wird benötigt. -D: Vitamin D wird nicht benötigt. Detaillierte Beschreibung s. im Text. (Nach RASMUSSEN, 1963, 1967)

lischen Phosphatase oder Pyrophosphatase, die möglicherweise die Knochenmineralauflösung rund um die Osteocyten herum unter dem Einfluß von Parathormon beschleunigt und von Calcitonin hemmt. Magnesium wird unter dem Einfluß von Parathormon verstärkt in die Mitochondrien aufgenommen.

Calcium wird unter dem Einfluß von Parathormon ind/oder von Vitamin D verfrüht aus den Mitochondrien ausgeschieden. Diese verfrühte Ausscheidung wird, ähnlich wie die Calciummobilisation aus dem Knochen, nur bei Ratten nachgewiesen, die mit Vitamin D vorbehandelt sind (Abb. 16). Diese Beispiele sollen lediglich illustrieren, daß die Mitochondrien für das experimentelle Studium der Wirkungsweise des Parathormons gebraucht werden können. Die detaillierte Beschreibung der möglichen Angriffspunkte des Parathormons an der Atmungskette findet sich bei RASMUSSEN (1966, 1967a) und bei FISCHER (1966).

Ein weiterer möglicher Angriffspunkt des Parathormons ist die *Adenylcyclase*, die den Abbau von Glykogen in Glucose unter dem Einfluß von Glucagon oder von Adrenalin durch Bildung von 3'5'-AMP (cyclisches 3'5'-Adenosin-

monophosphat) und Aktivierung der Phosphorylase begünstigt. Nach Injektion von Parathormon kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von 3'5'-AMP, noch bevor die Phosphatdiurese einsetzt (CHASE, 1968). Die 3'5'-AMP stammt aus den Nieren, was mit Markierungsversuchen belegt werden konnte. Eine ähnliche Steigerung der Ausscheidung von 3'5'-AMP und von Phosphat wurde nur noch mit Vasopressin in hoher Dosierung erzielt; Parathormon aktiviert in vitro eine Adenylcyclase aus der Nierenrinde, Vasopressin hingegen aus dem Nierenmark (CHASE, 1968). Die Aktivität der Adenylcyclase wird zudem im Knochen in vitro unter dem Einfluß von Parathormon gefördert (CHASE, 1970). Mit einer Infusion von cyclischem Dibutyryl-Adenosin 3'5'-AMP in die Ratte oder von 3'5'-AMP in die Nierenarterie des Hundes können die meisten Wirkungen von Parathormon imitiert werden. Es kommt zu einem Anstieg der Serumcalciumkonzentration und der Hydroxyprolinausscheidung im Urin, der durch Calcitonin gehemmt wird, sowie zu einer gesteigerten renalen Phosphatausscheidung (RASMUSSEN, 1968; RUSSELL, 1968b). Es geht daraus hervor, daß das cyclische Adenosinmonophosphat als Effektor der Parathormonwirkung in Frage kommt. Bei Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus ist die Parathormonkonzentration im Serum erhöht; eine Infusion von Parathormon führt weder zu einem Anstieg der renalen Phosphatausscheidung noch zu einer Ausscheidung von cyclischem AMP, so daß ein Adenylcyclasemangel als Grund der tubulären Resistenz auf Parathormon postuliert wird (LEE, 1968; CHASE, 1968b).

In isolierten Nierentubuli steigert Parathormon die Bildung von 3'5'-AMP und die Gluconeogenese. 3'5'-AMP wird ohne Calcium in der Inkubationsflüssigkeit gebildet. Die Wirkung auf die Gluconeogenese verlangt Calcium (NAGATA, 1970). Parathormon fördert ferner die Calciumaufnahme in isolierten Nierenzellen (BORLE, 1970). Die intracelluläre Calciumkonzentration hat eine zentrale Bedeutung für die Übertragung der Parathormonwirkung (RASMUSSEN, 1970).

In den Nieren und für die rasch einsetzende Wirkung am Knochen ist der primäre Angriffspunkt des Parathormons eher eine Membran mit den damit verbundenen Stoffwechselvorgängen (Mitochondrien, Atmungskette, Adenylcyclase), am Knochen kommt wahrscheinlich die Desoxyribonucleinsäure eines Gens hinzu, das die Protein- bzw. Enzymsynthese steuert, die die Knochenauflösung begünstigen. Der genaue Mechanismus der Parathormonwirkung ist jedoch nicht bekannt.

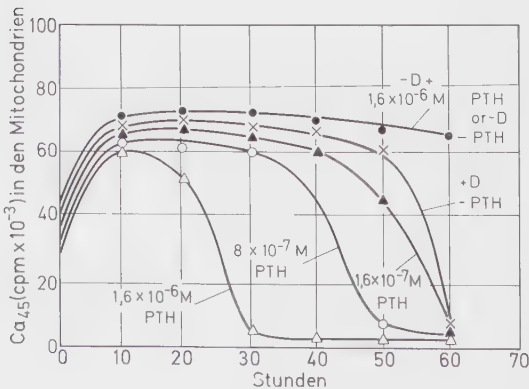


Abb. 16. Die Beeinflussung der Ausscheidung von radioaktivem Calcium⁴⁵ aus Mitochondrien in vitro durch Parathormon und Vitamin D. (Nach DE LUCA, 1962)

b) Das Calcitonin (Thyreocalcitonin)

Das Calcitonin (CT) ist ein Polypeptidhormon, welches die Konzentration von Calcium und von Phosphat im Serum senkt. Calcitonin wurde 1961 von COPP (1962) erstmals beschrieben, 1963 von HIRSCH in der Schilddrüse nachgewiesen und Thyreocalcitonin genannt. Thyreocalcitonin und Calcitonin sind identisch. Bei den meisten Säugetierarten und beim Menschen ist das CT in erster Linie ein Schilddrüsenhormon. Als calciumsenkendes Hormon ist das CT der wichtigsten Gegenregulator zum Parathormon.

α) Vorkommen, Isolierung, Sekretion, Abbau des Calcitonins

Herkunftsort sind parafollikuläre oder C-Zellen (PEARSE, 1966), die zum ersten Mal vermutlich von BABER (1877) erwähnt wurden, denen aber bis vor kurzem keine physiologische Bedeutung zugewiesen wurde. Diese Zellen binden selektiv Antikörper auf CT (BUSSOLATI, 1967). Sie gleichen histochemisch den Inselzellen des Pankreas und den Zellen der Adenohypophyse (PEARSE, 1966). C-Zellen befinden sich in sämtlichen Halsorganen, in der Schilddrüse, im ultimobrachialen Körper, in den Nebenschilddrüsen, im Thymus oder frei im Hals (CARVALHEIRA, 1968). Beim Schwein wurde CT aus dem Nebennierenmark extrahiert (KAPLAN, 1970), beim Haifisch (*Squalus suckleyi*) und beim Huhn aus dem ultimobrachialen Körper; beim Huhn befindet sich ein kleinerer Teil in der Schilddrüse, währenddem bei der Taube Calcitonin zu gleichen Teilen aus der Schilddrüse und aus dem ultimobrachialen Körper isoliert wurde. Bei der getrennten Durchströmung von Schilddrüse und Nebenschilddrüse der Ziege mit calciumreichem Blut konnte gezeigt werden, daß das calciumsenkende CT aus der Schilddrüse stammt (FOSTER, 1964). Bei allen bekannten Säugetierarten mit Ausnahme des Ameisenfressers stammt ein Teil des Calcitonins aus der Schilddrüse (COPP, 1968; MACINTYRE, 1967).

Deshalb hat sich auch der Name Thyreocalcitonin eingebürgert.

Beim Menschen wird CT neben der Schilddrüse im Thymus und in den Nebenschilddrüsen nachgewiesen (GALANTE, 1968).

Struktur und Synthese des Schweine-CT ergeben eine einzige Polypeptidkette mit 32 Aminosäuren (RITTEL, 1968; GUTTMANN, 1968). Struktur und Synthese von CT aus dem medullären Schilddrüsenkarzinom des Menschen zeigen ebenfalls 32 Aminosäuren, hingegen unterscheidet sich die Struktur grundsätzlich; 18 Aminosäurefragmente sind beim menschlichen CT verschieden gegenüber dem Schweine-CT (Abb. 17) (NEHER, 1968; SIEBER, 1968). Die Struktur des CT aus der normalen Schilddrüse ist noch nicht bekannt. Im biologischen Assay bei der Ratte verhält sich das menschliche CT aus der normalen Schilddrüse, aus dem medullären Schilddrüsenkarzinom und das Schweine-CT annähernd gleich. Demgegenüber ist das aus dem Salm extrahierte CT biologisch sehr viel aktiver (KEUTMANN, 1970). Für die Wirksamkeit am Menschen s. S. 913.

Die Wirksamkeit von CT wird mit dem Serumcalciumabfall *biologisch* bei der Ratte oder bei der Maus geprüft. Wachsende Tiere mit einem gesteigerten Knochenumbau sind empfindlicher auf CT als ausgewachsene Tiere; eine phosphatreiche Ernährung begünstigt die calciumsenkende Wirkung (HIRSCH, 1968).

Die Bestimmung der CT-Konzentration im Plasma erfolgte ursprünglich im biologischen Assay (STURTRIDGE, 1968). Wie beim Parathormon wird die Bestimmung am besten im Radioimmunoassay durchgeführt (LEE, 1969; CLARK, 1969a; ARNAUD, 1970). Bei der verschiedenartigen Struktur des menschlichen und des bis 1968 gebrauchten Schweine-CT besteht erwartungsgemäß nur eine schlechte Kreuzreaktion (TASHJIAN, 1969). Aus diesem Grund wird als Antigen zur Bestimmung beim Menschen ausschließlich CT aus medullären Schilddrüsenkarzinomen verwendet.

Die Regulation der CT-Konzentration im Serum durch die Schilddrüse gleicht der Regulation der Parathormonkonzentration. Unab-

Mensch	H-Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Schwein	H-Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Ser-Ala-Tyr-Trp-Arg-Asn-Leu-																
Mensch	-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Ile-Gly-Val-Gly-Ala-Pro-NH ₂	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Schwein	-Asn-Asn-Phe-His-Arg-Phe-Ser-Gly-Met-Gly-Phe-Gly-Pro-Glu-Thr-Pro-NH ₂																

Abb. 17. Struktureller Vergleich von menschlichem Calcitonin M (medulläres Schilddrüsenkarzinom) und Schweine-α-Calcitonin. Von 32 Aminosäuren nehmen nur 14 (fett gedruckt) eine identische Position ein, während 18 ihre Stellungen vertauscht haben oder durch andere Aminosäuren ersetzt sind. Die ersten 7 Aminosäuren haben eine ähnliche Struktur und der C-Terminus ist gleich. (Nach NEHER, 1968)

hängig von Hypophyse (bei der üblichen Hormonsubstitution) und Zentralnervensystem und Nebenschilddrüsen bewirkt eine isolierte Durchströmung der Schilddrüse mit calcium- oder magnesiumreichem Blut eine Erhöhung der CT-Konzentration im venösen Blut der Schilddrüse und einen Abfall der Calciumkonzentration im Serum (FOSTER, 1964; CARE, 1968). Ein Anstieg des Serumcalciums führt zu einer Vermehrung der immunologisch nachweisbaren CT-Konzentration im Plasma (LEE, 1969; ARNAUD, 1970) (Abb. 11). In den parafollikulären Zellen des Hundes kommt es dabei zu einer Vergrößerung der Kerne, zu einer Freisetzung von Granula und zu einer Veränderung histochemisch nachweisbarer Enzymkonzentrationen (PEARSE, 1966; HACHMEISTER, 1967; CAMERON, 1968). Eine isolierte Durchströmung der Nebenschilddrüsen mit EDTA unter Bindung des Calciums bewirkt im Gegenteil einen Anstieg der Parathormonkonzentration im venösen Blut der Nebenschilddrüsen (CARE, 1966). Neben einer erhöhten Calciumkonzentration führen Glucagon und cyclisches Adenosinmonophosphat *in vivo* und *in vitro* zu einer gesteigerten Calcitoninfreisetzung (AVIOLI, 1969; CARE, 1969; BELL, 1970).

Die Abbaugeschwindigkeit des CT im Plasma liegt in der gleichen Größenordnung wie Parathormon zwischen 4 und 12 min ($T/2$) (LEE, 1969).

Die CT-Konzentration in der Schilddrüse wird bei einer Hypocalcämie vermehrt, bei einer Hypercalcämie leicht vermindert. Wahrscheinlich bewirkt eine Hypocalcämie eine Hemmung der CT-Freisetzung aus der Schilddrüse, ohne daß die Synthese wesentlich beeinflusst wird. Eine Hypocalcämie bewirkt bei der Ratte eine Aufstauung von CT in der Schilddrüse, das nicht freigesetzt werden kann (GITTES, 1968).

Thyreoidektomie allein bewirkt keine Hypercalcämie.

Bei thyreoidectomierten Patienten kommt es nicht zu einem Abfall der biologisch gemessenen CT-Konzentration im Plasma, da CT noch in anderen Organen synthetisiert wird (GUDMUNDSSON, 1969). Die Schilddrüse schützt Ratten vor einer durch letale Mengen von Parathormon hervorgerufenen Hypercalcämie und Nephrocalcinose (RASMUSSEN, 1967). Perorale Calciumzufuhr führt nur bei thyreoidectomierten Ratten zu einem temporären Calciumanstieg (GRAY, 1969). Parathyreoidectomierte Ratten haben tiefere Calciumkonzentrationen im Serum als Ratten, denen Nebenschilddrüsen und Schilddrüse entfernt wurden. Diese Resultate geben bei der Ratte den Beweis, daß CT im Serum auch als Regulator von tiefen Calciumkonzentrationen wirksam ist (TALMAGE, 1965).

Im Gegensatz zur Situation bei der parathyreoidectomierten Ratte führt eine sechs-

stündige Perfusion der intakten Ratte mit CT zu einer Vermehrung der Fibroosteoclasten, vermutlich als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei Hypocalcämie (EVANSON, 1967). Die gleiche Situation zeigt sich *in vitro* bei Knochenzellkulturen, inden Parathormon und CT vorerst die Calciumfreisetzung hemmen und später sogar fördern (FRIEDMAN, 1968). Die Wirkung des CT ist im Gegensatz zum Parathormon rasch einsetzend, aber auch rasch erschöpft, selbst wenn weiterhin CT verabreicht wird. Vermutlich wird das CT für die Regulation von raschen Veränderungen der Serumcalciumkonzentration benötigt, währenddem das Parathormon zur Aufrechterhaltung einer normalen Calciumkonzentration im Serum ständig freigesetzt wird.

Das Wachstumshormon fördert die calciumsenkende Wirkung des CT, wachsende Ratten zeigen gleichfalls eine stärkere Wirkung: Hypophysektomie hemmt die Wirkung von CT (COPP, 1968). Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine stärkere Ansprechbarkeit des Skelets auf CT unter dem Einfluß des Wachstumshormons. Wie beim Parathormon hat die Hypophyse keinen direkten Einfluß auf die Freisetzung des CT aus der Schilddrüse. In die gleiche Richtung deutet die Beobachtung von MILHAUD (1965), der bei der Ratte 2 Wochen nach der Hypophysektomie eine kaum mehr meßbare ^{131}Jod -Aufnahme in die Schilddrüse vorfand, hingegen keine Änderung der CT-Konzentration.

β) Angriffspunkte des Calcitonins

Knochen. Der wichtigste Angriffspunkt ist die Hemmung der Knochenresorption. Eine mehrfache Injektion von CT während 4 Wochen in parathyreoidectomierten, mit calciumreicher Kost ernährten Ratten vermindert die Zahl der Fibroosteoclasten; die Knochenbälkchen werden dicker, mit einer entsprechenden Verdichtung der Knochenstruktur im Röntgenbild (FOSTER, 1966 a). Bei einer Durchströmung der isolierten Tibia mit CT kommt es zu einer vermehrten Calciumretention im Knochen (PARSONS, 1968). Der Austritt von $^{85}\text{Strontium}$ und von Hydroxyprolin aus dem Knochen und die Ausscheidung im Urin wird bei mit CT behandelten Ratten herabgesetzt (KÖHLER, 1966; KLEIN, 1968; MARTIN, 1966; RASMUSSEN, 1967).

Die Hemmung der Knochenresorption konnte *in vitro* besonders gut an mit Nebenschilddrüsenextrakt vorbehandelten Knochenzellkulturen gezeigt werden, wo es zu einer dosisabhängigen Hemmung des meßbaren Knochenmineralverlustes und der Freisetzung von radioaktivem $^{45}\text{Calcium}$ kommt (ALIPOULIOS,

1966; FRIEDMAN, 1968). Calcitonin und Parathormon beeinflussen die Knochenresorption über *celluläre* Angriffspunkte. Die Hemmung der Freisetzung von ^{45}Ca aus Knochenzellkulturen durch CT oder die Förderung durch Parathormon wird durch Hitzeinaktivierung verunmöglicht (RAISZ, 1967).

Bei der Perfusion von Ratten mit Parathormon entstehen Lacunen um die Osteocyten im Sinne einer erhöhten Knochenresorption, deren Entstehung durch die gleichzeitige Infusion von CT verhindert wird (RASMUSSEN, 1967). Die Osteocyten rücken damit in den Vordergrund des Interesses für einen möglichen gemeinsamen Angriffspunkt von CT und von Parathormon am Knochen (s. S. 905).

Im Vordergrund steht die Hemmung der Knochenresorption durch das CT. Eine sichere Förderung oder Hemmung der Knochenneubildung kann nicht bewiesen werden. Eine Hemmung der Knochenresorption allein schon bewirkt eine vermehrte Retention von Calcium im Knochen, die zu einer Hyperosteoze führen kann. Die Hemmung der Knochenresorption verhindert den Austritt von Calcium ins Plasma und führt deshalb zu einer Hypocalcämie.

Nieren. CT verstärkt beim Menschen die Ausscheidung von Phosphat, ohne daß die glomeruläre Filtration verändert wird (ARDAILLOU, 1967). Eine Injektion von CT in hoher Konzentration in die Nierenarterie des Hundes führt nicht zu einer erhöhten Phosphatausscheidung in den Urin (CLARK, 1969b). Im Gegensatz zum Parathormon, das zu einer andauernden Steigerung der Phosphatdiurese führt, ist diese beim CT nur temporär und kann bei parathyreoidektomierten Ratten, deren Serumcalcium durch EGTA gesenkt wird, ebenfalls gezeigt werden (RASMUSSEN, 1967). Die Senkung des Phosphats und des Calciums im Plasma wird in nephrektomierten und eviscerierten Tieren nachgewiesen, was die Hemmung der Knochenresorption als Angriffspunkt für das CT hervorhebt (GUDMUNDSON, 1966). Bei parathyreoidektomierten Ratten mit eingeschränkter Knochenresorption und Hypocalcämie kann das CT das Serumcalcium nicht weiter senken, hingegen kommt es dennoch zu einem Abfall des erhöhten Serumphosphats, der in diesem Fall durch Nephrektomie verhindert wird (ROBINSON, 1967). Eine direkte phosphaturische Wirkung von CT ist nicht sicher nachweisbar.

Diese Resultate erklären teilweise die wechselnde Phosphatausscheidung durch die Nieren bei Patienten mit Hyper- und Hypocalcämie, die in verschiedenem Ausmaß den Anstieg oder Abfall der Calciumkonzentration im Serum durch Ausschüttung von CT bzw. von Parat-

hormon kompensieren. Sie geben eine Erklärung für die wechselnde Phosphatausscheidung nach Calciuminfusion beim Hyperparathyreoidismus und die damit verbundenen Unsicherheiten in der Interpretation des Calciuminfusionstestes (s. S. 982f.).

Neben den *primären* Wirkungen des CT auf den *Knochen* und auf die *Nieren* gibt es Wirkungen, die eher eine sekundäre Folge des verminderten Serumcalciums sind, wie ein Abfall der Calciumkonzentration im Herzmuskel und in den Nieren (GUDMUNDSSON, 1966; KENNY, 1965). Eine gleiche Verminderung der intracellulären Calciumkonzentration wird bei der Hypocalcämie nach Parathyreoidektomie beschrieben, wo im Gegenteil eine Verminderung der CT-Konzentration im Serum vorausgesetzt werden muß (WALLACH, 1966). Die Calciumabsorption in isolierten Dünndarmschlingen wird durch das CT nicht beeinflusst (ROBINSON, 1968).

7) Calcitonin beim Menschen

Für die Struktur und Synthese des CT aus dem medullären Schilddrüsenkarzinom des Menschen s. S. 911. Die biologische Wirksamkeit wird z. Z. beim Menschen geprüft. CT bewirkt bei einem gesteigerten Knochenumbau (Morbus Paget) und/oder einer Hypercalcämie eine rasch eintretende Senkung der Calcium- und der Phosphatkonzentration im Plasma (FOSTER, 1966c; BIJOVET, 1968; HAAS, 1968). Eine intravenöse Injektion von einer M.R.C. (Medical Research Council)-Einheit CT hatte bereits eine signifikante calciumsenkende Wirkung im Plasma eines Patienten mit Hypercalcämie zur Folge (Abb. 18) (FOSTER, 1966b). Bei normalen Kontrollpersonen ist die renale Calcium-, Magnesium-, Natrium- und Phosphatausscheidung gesteigert, ohne daß die Serumcalciumkonzentration beeinflusst wird (SINGER, 1969).

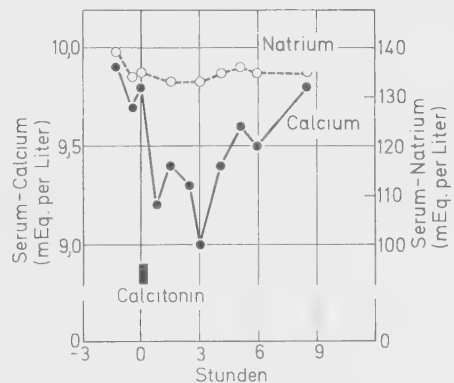


Abb. 18. Konzentration von Calcium und Natrium im Serum nach Injektion von 1 M.R.C.E. Calcitonin bei Hypercalcämie infolge Skeletmetastasen. (Nach FOSTER, 1966b)

Die CT-Konzentration kann im menschlichen Plasma biologisch gemessen werden und ist erwartungsgemäß nach Calciuminfusion erhöht (STURTRIGE, 1968). Thyreoidektomie verändert die CT-Konzentration nicht und es wird deshalb angenommen, daß die Schilddrüse beim Menschen nicht der einzige Syntheseort für CT ist (GUDMUNDSSON, 1969).

Die *Klinik* des CT steht noch in den Anfängen. Ein isolierter Mangel an CT, wie man ihn bei euthyreoten mit ^{131}I jodradioresenzierten oder thyreoidektomierten Patienten sieht, führt wie im Tierversuch nicht zu einer Hypercalcämie. Ein Mangel an CT kann bei diesen Patienten mit Calciuminfusionen vermutet werden, bei denen die Hälfte des infundierten Calciums nach 200 min aus dem Plasma verschwindet, gegenüber 48 min bei Kontrollpersonen (WILLIAMS, 1966; MAZZUOLI, 1966).

Bei den meisten Fällen mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, die oft verbunden sind mit Phäochromocytom, wurde eine stark erhöhte Konzentration von CT in der Schilddrüse und im Plasma nachgewiesen. Das Serumcalcium ist nur selten erniedrigt. Diese Patienten leiden meistens zudem an Durchfall, so daß eine intestinale Malabsorption diskutiert werden muß; die Parathormonkonzentration im Serum ist oft erhöht (TASHJIAN, 1968; CUNLIFFE, 1968).

Eine Überproduktion von CT liegt möglicherweise Fällen von idiopathischem „Hypoparathyreoidismus“ zu Grunde (FISCHER, 1967). Eine Erhöhung der Konzentration von Calcitonin in der Schilddrüse bei diesen Patienten kann auch durch die Hypocalcämie und eine Hemmung der Freisetzung von CT ins Plasma erklärt werden. Thyreoidektomie bewirkt keine dauernde Korrektur der Hypocalcämie bei Fällen mit Pseudohypoparathyreoidismus (LEE, 1968). Die bei einem Drittel der Fälle mit idiopathischem oder Pseudohypoparathyreoidismus nachweisbare Hyperostose zeigte sich in noch vermehrtem Maße bei der hereditären Osteopetrosis, die gelegentlich mit Hypocalcämie und damit möglicherweise CT-Überproduktion oder einer Überempfindlichkeit auf das CT einhergeht (WHITE, 1965). Die Osteopetrosis ist ein Hauptmerkmal eines von WALKER (1966) beschriebenen Mäusestammes, der mit Hypocalcämie, Hypophosphatämie und einer großen Zahl von parafollikulären Zellen in der Schilddrüse alle indirekten Merkmale für eine Überproduktion von CT in sich vereinigt.

Der mögliche Zusammenhang zwischen einem Hyperparathyreoidismus mit und ohne Hypercalcämie und/oder Fibroosteoclasie kann durch ein Überwiegen von Parathormon und/oder CT im Serum erklärt werden (BINSWANGER, 1968).

Die *physiologische Bedeutung* von CT bleibt umstritten. Thyreoidektomie bewirkt keine Änderung der Serumcalciumkonzentration. Durch Entfernung des ultimobronchialen Körpers des Huhns unmittelbar nach dem Eisprung wird die Gewichts-Zunahme und das radiologische Aussehen des Skelets nicht beeinflusst (BROWN, 1968). Hingegen bleibt das Serumcalcium nach Calciuminfusionen länger erhöht; die Schilddrüse schützt Ratten vor letalen Folgen, hervorgerufen durch Parathormon (WILLIAMS, 1966; RASMUSSEN, 1967). Thyreoidektomie führt beim Menschen nicht zu einer Veränderung der CT-Konzentration im Plasma (GUDMUNDSSON, 1969). Calcitoninfreie Tiere konnten nicht eindeutig erzeugt werden. Dennoch hat das CT wahrscheinlich vor allem eine Bedeutung in der raschen Regulation der Serumcalciumkonzentration. Zur Zeit sind keine sicheren histologischen oder radiologischen Skeletveränderungen bei CT-Mangel bekannt.

c) Vitamin D

Vitamin D hat zum Unterschied von Parathormon und von Calcitonin (Halbwertszeit 10–30 min) im Gesamtorganismus eine Halbwertszeit von Wochen bis Monaten. Definitionsgemäß sind Parathormon und Calcitonin *Hormone* mit einer kurzen Halbwertszeit, die entsprechend der Calciumkonzentration im Plasma synthetisiert oder zum mindesten im Falle von Calcitonin ins Plasma freigesetzt werden, während Vitamin D als *Vitamin* zugeführt werden muß und dementsprechend im Organismus gespeichert wird. Parathormon und Calcitonin sind Polypeptidketten mit einer Aminosäurezahl und einem Molekulargewicht in der gleichen Größenordnung. Sie sind in weiten Grenzen species-spezifisch, während Vitamin D, ein Steroid, bei allen bekannten Wirbeltieren wirksam ist.

Das Vitamin D hat zwei wesentliche Angriffspunkte, den Dünndarm und den Knochen. Über eine verstärkte Resorption von Calcium im Darm und vermutlich über einen verstärkten Knochenabbau wird eine Hypocalcämie jeder Pathogenese durch Zufuhr von Vitamin D normalisiert.

Ein Vitamin D-Mangel führt beim Kind zu Rachitis und beim Erwachsenen zu Osteomalacie, die oft mit einer Osteoporose verbunden ist (WERNLY, 1952; GARNER, 1966). Hauptursache der Osteomalacie des Erwachsenen ist die Steatorrhoe bei der Malabsorption, die zusätzlich einhergeht mit einer verminderten Eiweißresorption und Kollagensynthese. Die Osteomalacie entsteht selten nach Gastrektomie.

Bei Tubulopathien mit Phosphatverlust und bei der Azotämie wird eine Resistenz auf Vitamin D diskutiert. Ein isolierter Mangel an Vitamin D wurde bei Erwachsenen nur bei schwerer Mangelernährung und Lichtmangel vor allem in England, eine isolierte Störung der Vitamin D-Absorption im Darm bis jetzt nicht nachgewiesen.

α) Aufnahme und Abbau

Die D-Vitamine sind Steroide, die als Ergocalciferol (Vitamin D₂), als Cholecalciferol (Vitamin D₃) oder als Dihydrotachysterol (Calcamin, AT-10) in der Klinik Verwendung finden. Vitamin D₂, D₃ und Dihydrotachysterol unterscheiden sich nicht wesentlich in ihren physiologischen Eigenschaften, lediglich durch Unterschiede ihrer qualitativ gleichartigen biologischen Aktivität und finden deshalb in verschiedener Dosierung (s. S. 939) Verwendung. Dihydrotachysterol hat eine kürzere Halbwertszeit als Ergocalciferol (HARRISON, 1967). Es erübrigt sich, auf die einzelnen Präparate einzugehen; sofern nicht anders erwähnt, werden die Eigenschaften des Vitamin D₃ besprochen.

Vitamin D₃ wird im Dünndarm absorbiert und in der Leber in das 1,5mal biologisch aktivere 25-Hydroxycholecalciferol (25 HCC) verwandelt (PONCHON, 1969). 25 HCC wurde von DE LUCA und seinen Mitarbeitern isoliert und synthetisiert. Seine klinische Wirksamkeit wird z. Z. überprüft. Der Wirkungseintritt ist im Dünndarm und im Knochen gegenüber dem Vitamin D₃ verfrüht, da das Vitamin D₃ zuerst in 25-Hydroxycalciferol transformiert werden muß, bis es biologisch wirksam ist (BLUNT, 1968) (s. S. 916).

Vitamin D wird im Dünndarm absorbiert; die minimal benötigte Menge, um das Serumcalcium bei einer ohne Vitamin D ernährten wachsenden Ratte zu normalisieren, liegt unter einer USP (amerikanische Pharmakopoe)-E. Beim Menschen ist diese Menge nicht bekannt. Sie dürfte etwa 10 E pro Tag betragen. Vitamin D wird vor allem bei der Malabsorption auch parenteral zugeführt. Als fettlösliches Vitamin wird es beim Fehlen von Galle beim Gallenwegverschluss oder bei der Steatorrhoe schlecht absorbiert (AVIOLI, 1967a). Die Konzentration von Vitamin D wird im Plasma in bezug auf seine antirachitische Aktivität nur grob und biologisch bestimmt. Die Aktivität von Vitamin D wird biologisch bestimmt durch Messung der Resorption von radioaktivem Calcium durch den Darm oder des Anstiegs der Calciumkonzentration, des Aschegehalts und der Mineralisierung des Skelets von Ratten oder Hühnern mit Rachitis. Ferner kann die Konzentration von

Vitamin D im Plasma, in der Leber und in den Nieren der Ratte mit Hilfe der Gaschromatographisch bestimmt werden (MURRAY, 1966). Für radioaktives Vitamin D₃ gibt es im Plasma eine kurze Halbwertszeit von 48 Std und eine zweite Halbwertszeit, die Monate dauert (MAWER, 1968). In der Leber und in der Haut wird das Vitamin D über Monate gespeichert und es besteht deshalb bei der Behandlung mit Vitamin D die Gefahr der Kumulierung und einer Vitamin D-Intoxikation mit Hypercalcämie, Nephrolithiasis und einer generalisierten Ausfällung von Calcium in Gefäßen und Organen.

7-Dehydrocholesterol wird durch ultraviolettes Licht in der Haut in aktives Vitamin D umgewandelt. Aus diesem Grund benötigen Patienten mit Hypocalcämie, wie beim Hypoparathyreoidismus, geringere Vitamin D-Mengen im Sommer als im Winter. Eine Sonnenbestrahlung von Patienten mit Sarkoidose kann zu einer Hypercalcämie führen, da vermutlich die kompensatorische Senkung der Calciumkonzentration im Plasma durch Calcitonin nicht mehr genügt, um das Serumcalcium zu normalisieren. Patienten mit Sarkoidose zeigen zudem eine erhöhte Empfindlichkeit auf Vitamin D. Die Konzentration im Plasma, biologisch gemessen auf antirachitische Aktivität, liegt im Normbereich (THOMAS, 1959). Kleinste Mengen zugeführtes Vitamin D, die bei Normalpersonen wirkungslos sind, führen bei der Sarkoidose zu einer Hypercalcämie (TAYLOR, 1963; BELL, 1964). Bei der idiopathischen Hypercalcämie ist die antirachitische Aktivität auch 14 Monate nach Absetzen der Therapie mit Vitamin D erhöht und der Abbau wahrscheinlich verzögert (FELLERS, 1958). Die Halbwertszeit des Vitamin D im Plasma ist bei einer chronischen Einschränkung der Nierenfunktion und unter dem Einfluß von Prednison verkürzt. Es kommt zu einer raschen Ansammlung metabolisch inaktiver Abbauprodukte (AVIOLI, 1968a, b). 25 HCC steigert die intestinale Calciumabsorption bei niereninsuffizienten Ratten in einer Dosierung, die für Vitamin D₃ wirkungslos ist (AVIOLI, 1969). Bei der Vitamin D-resistenten Rachitis ist die Halbwertszeit von Vitamin D im Plasma verlängert. Dies könnte eine Erklärung sein für die Vitamin D-Resistenz und die calciumsenkende Wirkung des Cortisols (AVIOLI, 1967 b, 1968 a, b).

β) Die Angriffspunkte des Vitamin D

Vermutlich wird das Vitamin D, bevor es im Darm und im Knochen zur Wirkung kommt, in 25 HCC verwandelt. Der Wirkungseintritt von

25 HCC auf die Calciumabsorption im Darm ist bei der Ratte gegenüber der Wirkung von Vitamin D₃ in vivo und in vitro um 2–4 Std verfrüht (BLUNT, 1968). Im gleichen Zeitabschnitt ist 25 HCC bei einer Infusion in die Arteria mesenterica wirksam, während Vitamin D in hoher Dosierung unwirksam ist (OLSON, 1969). In Knochenzellkulturen bewirkt 25 HCC in einer Dosierung von 0,9 E/ml Inkubationsmedium eine gesteigerte Calciumfreisetzung, die mit Vitamin D₃ erst in einer Konzentration von über 380 E/ml nur unsicher nachgewiesen werden kann (TRUMMEL, 1969). 25 HCC unterscheidet sich in seiner biologischen Wirkungsweise nicht von Vitamin D₃, so daß der Schluß naheliegt, daß es sich beim 25 HCC lediglich um einen biologisch aktiven Metaboliten des Vitamin D₃ handelt. Die meisten der im folgenden besprochenen Versuche wurden erst mit Vitamin D ausgeführt, da das 25 HCC noch nicht allgemein erhältlich ist.

Die wichtigsten Angriffspunkte sind der Dünndarm und der Knochen, wo sich das Vitamin D nach einmaliger Injektion in den höchsten Konzentrationen ansammelt (DELUCA, 1968). Bei Verwendung von physiologischen Mengen (beim Menschen vermutlich um 10 E pro Tag) wird in erster Linie die Calciumresorption im Dünndarm gefördert; höhere Mengen (etwa 1000–10000 E pro Tag) fördern die Calciummobilisation aus dem Knochen und führen zu einem Anstieg der Serumcalciumkonzentration. Toxische Mengen Vitamin D oder Parathormon bewirken eine Hypercalcämie und evtl. Nephrocalcinose und Azotämie. Eine Ausnahme bildet die Vitamin D-resistente Rachitis, die mit über 500000 E pro Tag behandelt werden kann, ohne daß es zu einer Hypercalcämie kommt.

Darm. Bei Verwendung von Vitamin D in physiologischer Konzentration werden in erster Linie Calcium und Phosphat im Dünndarm verstärkt aufgenommen. Die Wirkung von Parathormon tritt demgegenüber in den Hintergrund. Die Calciumabsorption wird durch Vitamin D direkt beeinflusst. Die Vitamin D-abhängige Calciumabsorption ist im Duodenum größer als im Jejunum, die Phosphatabsorption größer im Jejunum gegenüber dem Duodenum (KOWARSKI, 1969). Calcium wird für den Vitamin D-abhängigen Phosphattransport benötigt (HARRISON, 1961).

Die verstärkte Calciumabsorption im Dünndarm unter dem Einfluß von Vitamin D kann in vitro an isolierten Darmstücken gezeigt werden. Sie kommt stärker zum Ausdruck, wenn Darmstücke mit Sauerstoff inkubiert werden (SCHACHTER, 1961). Calcium wird selbst in einer

Stickstoffatmosphäre, bei Unterkühlung der Darmstücke und Verwendung von Cyanid oder 2,4-Dinitrophenol, die den oxydativen Stoffwechsel hemmen, unter dem Einfluß von Vitamin D verstärkt absorbiert (HARRISON, 1965). Ein Teil der Vitamin D-Wirkung beruht auf einer Permeabilitätssteigerung im Dünndarm, wahrscheinlich wird Calcium unter dem Einfluß von Vitamin D zudem noch aktiv in Abhängigkeit vom oxydativen Stoffwechsel absorbiert (SCHACHTER, 1966; WASSERMANN, 1968a). Der Calciumtransport in vitro ist phosphatunabhängig (WALLING, 1969).

Der primäre Angriffspunkt von Vitamin D in der Darmschleimhaut liegt möglicherweise im Zellkern, da Vitamin D und 25 HCC in den Zellkernen des Dünndarms gespeichert werden (NORMAN, 1968; COUSINS, 1970). Dem verzögerten Wirkungseintritt von Vitamin D auf die Calciumresorption im Darm geht eine rasch eintretende Synthese von Ribonucleinsäuren voraus, die ihrerseits von der Freisetzung oder Synthese etwa 16 Std später einer calciumabhängigen Adenosintriphosphatase und eines Calciumträgerproteins gefolgt wird (MELANCON, 1970; WASSERMAN, 1968b). Diese steht möglicherweise unter dem Einfluß eines Gens in den Zellkernen, da die durch Vitamin D und Parathormon beschleunigte Calciumresorption sowie auch die Synthese des Calciumträgerproteins durch Actinomycin D gehemmt wird (CORRADINO, 1968). Actinomycin D ist ein ziemlich spezifischer Hemmstoff, der unter dem Einfluß der Desoxyribonucleinsäuren stehenden Messenger-Ribonucleinsäure und damit der Proteinsynthese steht. Die Notwendigkeit des Calciumträgerproteins oder der calciumabhängigen Adenosintriphosphatase für den Calciumtransport könnte nur bewiesen werden, wenn diese ausgeschaltet werden könnten.

Knochen. Vitamin D führt wahrscheinlich zu einer vermehrten Knochenneubildung und in hoher Dosierung zu einer Steigerung des Knochenabbaus. Bei einem Mangel an Vitamin D kommt es zu einer *Osteoidvermehrung* und zu einer *Osteoporose*, verbunden mit Pseudofrakturen oder Looserschen Umbauzonen. Im Gegensatz zur Hypocalcämie bei Parathormonmangel führt ein Vitamin D-Mangel und/oder ein Phosphatmangel zu Vermehrung des Osteoids, so daß eine Wirkung von Vitamin D auf die Knochenneubildung möglich ist. Diese Vermehrung entsteht bei der rachitischen Ratte durch eine beschleunigte Kollagenbildung und durch eine verminderte Mineralisation des Skelets (ROHR, 1965; PATERSON, 1968). Eine ähnliche Vermehrung der Kollagensynthese

zeigt sich beim Hyperparathyreoidismus und es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich um Zeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus handelt (FLANAGAN, 1965).

Bei der Osteomalacie besteht ein Widerspruch zwischen den mit Strontium bestimmten kinetischen Größen und dem histologischen Befund am Knochen (s. S. 895). Der Knochenumbau und der Calciumraum sind erhöht, währenddem die mit Tetracyclin in Knochenbiopsien gemessene Knochenneubildung deutlich verlangsamt ist (FRASER, 1960; FROST, 1963). Die isotopenkinetisch gemessene Accretion oder Deposition von Calcium und von Phosphat wird durch eine Behandlung mit Vitamin D noch erhöht (BAUER, 1956; HARRIS, 1965). Vitamin D führt bei der Ratte zu einem vermehrten Einbau von radioaktivem ^{45}Ca und ^{32}P in den Knochen (CARLSSON, 1952). Vitamin D steigert bei der Ratte das Wachstum, im besonderen das Skelettwachstum; der Umbau des Epiphysenknorpels in verkalkten Apatit wird als biologisches Maß für die Vitamin D-Aktivität einer unbekannten Lösung genommen.

Nach Verabreichung von Vitamin D bei Patienten mit chronischer Azotämie und nach Gastrektomie kommt es zur Speicherung von Tetracyclin und zur Verkalkung von Osteoid in den Osteoidsäumen als Ausdruck einer beschleunigten Umwandlung von amorphem Calciumphosphat in Apatit (BINSWANGER, 1968; BORDIER, 1968). Vitamin D bewirkt zudem einen vermehrten Einbau von Phospholipiden in den Knochen, der histochemisch an der Übergangszone vom Osteoid zum Apatit nachgewiesen werden kann (CRUESS, 1967; IRVING, 1959).

In hoher Dosierung führt Vitamin D zu einem verstärkten Knochenabbau mit einem Anstieg der Serumcalciumkonzentration auch bei fehlender Calciumzufuhr in der Nahrung. Diesem geht eine erhöhte Freisetzung von Citrat voraus, die dahin interpretiert wurde, daß Citrat im Plasma Calcium bindet und damit zu einer verstärkten Calciummobilisation führe (CARLSSON, 1954). Der Citratanstieg im Plasma ist nicht obligat, da es bei mit Cortisol behandelten Ratten ebenfalls zu einer verstärkten Freisetzung von Calcium kommt, ohne daß sich die Citratkonzentration im Plasma verändert (HARRISON, 1957). Es ist durchaus möglich, daß durch die erhöhte Calciumfreisetzung die Aconitase gehemmt und der Citratabbau sekundär verlangsamt wird (s. S. 907).

Der erhöhte Knochenabbau unter dem Einfluß von Vitamin D und von Parathormon wird wie die verstärkte Calciumabsorption im Dünndarm durch Actinomycin D gehemmt und steht wahrscheinlich unter der Regulation der Des-

oxyribonucleinsäure im Gen (HARRISON, 1966) (s. S. 13 ff.). Vitamin D bewirkt in vitro als Zeichen einer verstärkten Knochenresorption eine Vermehrung von Osteoclasten und eine Bildung von demineralisierter Knochengrundsubstanz rund um die Osteocyten herum (GOLDHABER, 1965; BÉLANGER, 1965). 25 HCC beschleunigt die Calciumfreisetzung aus Knochenkulturen (TRUMMEL, 1969). Parathormon und Vitamin D beschleunigen synergistisch die Knochenresorption. Parathormon führt nur in der Gegenwart von Vitamin D zu einer Steigerung der Knochenresorption, während Vitamin D bei der Ratte nur zusammen mit Parathormon zu einer erhöhten Freisetzung von Hydroxyprolin in den Urin führt. In pharmakologischer Dosierung führen Vitamin D und Parathormon allein schon zu einer Vermehrung des Knochenabbaus (RASMUSSEN, 1963; PECHET, 1967).

Vitamin D fördert den Knochenabbau und setzt Calcium und Phosphat ins Plasma frei; gleichzeitig wird die Mineralisierung des Skelets verbessert. Die Frage bleibt offen, ob der Knochen sekundär bei einem erhöhten Calcium- und Phosphatangebot vermehrt mineralisiert wird oder ob Vitamin D einen direkten Angriffspunkt auf die Knochenneubildung hat. In diesem Sinn spricht die Tatsache, daß eine Hypocalcämie allein, wie sie beim Hypoparathyreoidismus gefunden wird, im Gegensatz zum Vitamin D-Mangel nicht mit einer wesentlichen Osteoidvermehrung einhergeht. Es bestehen Hinweise, daß das Vitamin D und/oder Phosphat direkt die Mineralisierung des Skelets begünstigt.

Nieren. Eine sichere Wirkung von Vitamin D in physiologischer Konzentration auf die Nierentubuli ist nicht bekannt. Bei einer Behandlung einer Rachitis oder einer Osteomalacie mit Vitamin D kommt es zu einer Verminderung der Phosphatausscheidung (HARRISON, 1941), da die Freisetzung von Parathormon durch einen Anstieg der Serumcalciumkonzentration gehemmt wird. Bei fehlendem Parathormon führt Vitamin D zu einem leichten Anstieg der Phosphatausscheidung durch die Nieren, die Phosphatclearance bleibt aber im Normbereich (ALBRIGHT, 1948). Der Anstieg liegt in der gleichen Größenordnung wie der von EISENBERG (1965) beschriebene Anstieg bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus mit Calciuminfusionen und ist möglicherweise eine Folge des Anstiegs der Serumcalciumkonzentration.

Bei der Ratte ist die Phosphatausscheidung erst bei Verwendung toxischer Mengen von Vitamin D deutlich vermehrt (CRAWFORD, 1955).

Beim Menschen führt eine Vitamin D-Intoxikation zu Hypercalciurie und in schweren

Fällen zu Hypercalcämie, Nephrocalcinose, Nephrolithiasis und einer Verkalkung von Organen, der Gefäße und der Muskulatur. Eine erhöhte Calciumausscheidung unter dem Einfluß von Vitamin D wird diskutiert, sie könnte aber auch Folge des Anstiegs der Calciumabsorption durch den Darm, des Knochenabbaus und des Anstiegs der Serumcalciumkonzentration sein.

Ferner wird eine Vermehrung der Magnesiumausscheidung bei einem gleichzeitigen Abfall der Magnesiumkonzentration im Plasma bei der Ratte beobachtet, im Gegensatz zur Wirkung von Parathormon, das die Magnesiumausscheidung hemmt (LIFSHITZ, 1967).

Außer der Nephrocalcinose bei der Vitamin D-Intoxikation können beim Menschen keine sicheren Wirkungen von Vitamin D auf die Nieren nachgewiesen werden.

Mitochondrien. Vitamin D fördert wie das Parathormon die Freisetzung von Calcium aus Leber- und Nierenmitochondrien (ENGSTROM, 1964) (s. S. 910). Vitamin D fördert zudem die Calciumaufnahme. Diese Wirkung wird ähnlich der Situation in vivo durch Cortisol gehemmt (KIMBERG, 1969).

6. Knochen, Calcium und Phosphat (Zusammenhänge und Zusammenfassung)

Zwischen dem Calcium im Knochen und in der extracellulären Flüssigkeit besteht ein ständiger Austausch. Ein Teil des Calciums wird einerseits nach physikalisch-chemischen Gesetzen ausgetauscht, der Rest wird cellular gesteuert in den Knochen eingebaut oder in die extracelluläre Flüssigkeit freigesetzt. Ein Teil des Knochenminerals wird während Jahren und Jahrzehnten nicht mit der extracellulären Flüssigkeit ausgetauscht. Normalerweise ist die Knochenneubildung gleich dem Knochenabbau. Die Serumcalciumkonzentration wird zur Aufrechterhaltung von lebenswichtigen Vorgängen in der intracellulären Flüssigkeit mit Parathormon, Calcitonin und Vitamin D in engen Grenzen gehalten und die Knochenneubildung und der Knochenabbau durch die homeostatischen Bedürfnisse des Plasmas für Calcium beeinflusst. (s. S. 896).

Eine erhöhte Serumcalciumkonzentration wird in erster Linie durch eine Freisetzung von Calcium aus dem Knochen herbeigeführt, bei einem Abfall der Calciumkonzentration wird der Knochenabbau gehemmt und/oder es wird vermehrt Calcium in den Knochen eingebaut.

Bei einem langsamen Knochenumbau werden die Änderungen der Calciumkonzentration im Plasma vor allem durch Änderungen der Calciumresorption im Dünndarm und der Rückresorption von Calcium in den Nierentubuli gesteuert.

a) Der Knochen

Die *Regulation* der Serumcalciumkonzentration geht ohne Rücksicht auf die *Knochenmasse* vor sich. Da die Calciumreserven im Knochen unbeschränkt sind, macht sich ein Mangel (Osteoporose) oder eine vermehrte Retention von Calcium (Hyperostose) erst nach Monaten und Jahren klinisch und radiologisch bemerkbar. Die wichtigsten Angriffspunkte für die Regulation der Knochenmasse sind die Kollagensynthese, die Mineralisierung der Knochenmatrix und der Knochenabbau.

Vitamin D wird benötigt für das Knochenwachstum, für die Mineralisierung des Skelets und weitgehend für die Calciumfreisetzung aus dem Knochen unter dem Einfluß von Parathormon. In hohen Konzentrationen beschleunigt das Vitamin D den Knochenabbau. Für die Knochenmatrixbildung müssen in erster Linie Aminosäuren zugeführt werden, für die Mineralisierung des Skelets Calcium und Phosphat. Eine calciumarme Ernährung oder eine verminderte Calciumabsorption durch den Darm führen bei der wachsenden Ratte und bei Patienten mit Malabsorption zu einer Osteoporose, ein Phosphat- und ein Vitamin D-Mangel zu einer verzögerten Mineralisation des Skelets mit einer Vermehrung des Osteoids (s. S. 897).

Das Skeletwachstum und der Umbau des Skelets werden neben dem Parathormon, dem Calcitonin und dem Vitamin D durch das Thyroxin, durch die Nebennierenrindensteroiden, die Sexualhormone und das Wachstumshormon beeinflusst. Thyroxin fördert, die Nebennierenrindensteroiden hemmen den Knochenumbau, bei beiden überwiegt der Knochenabbau gegenüber der Knochenneubildung mit einer Osteoporose als Folge. Die Oestrogene hemmen den Knochenabbau, die Knochenneubildung wird meistens weniger gehemmt als der Knochenabbau. Sie können deshalb im besten Fall die Zunahme einer Osteoporose verhindern. Das Wachstumshormon steigert das Längenwachstum der Knochen über eine Aktivierung der Osteoblastentätigkeit und den Knochenabbau. Eine Erhöhung der Calciumkonzentration im Plasma deutet in erster Linie auf einen vermehrten Knochenabbau.

Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin geht parallel zur Knochenneubildung und zum

Knochenabbau. In den meisten Fällen ist eine Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung in den Urin Zeichen eines vermehrten Knochenabbaus. Verminderte und normale Werte können beim Erwachsenen nur am gleichen Individuum verglichen werden.

Wenn immer möglich wird an einer Normalisierung der Calciumkonzentration im Plasma festgehalten und Calcium aus dem Knochen freigesetzt, sogar wenn das Skelet der physikalischen Belastung nicht mehr gewachsen ist und Knochenschmerzen oder Frakturen auftreten.

b) Die Löslichkeit von Calcium und Phosphat im Plasma und im Knochen

Zwischen der Knochenoberfläche und der extracellulären Flüssigkeit besteht normalerweise ein ständiger Austausch von Calcium, wobei die Summe der Calciumatome in beiden Räumen unverändert bleibt. Bei einem Abfall des Calciums im Serum werden der Knochenabbau, die Calciumabsorption im Darm und die Rückresorption von Calcium durch die Nieren gesteigert und den neuen Umständen angepaßt. Bei einer Hypercalcämie werden der Knochenabbau und die Calciumabsorption im Darm gehemmt und die Calciumausscheidung im Urin gesteigert. Die kompensatorischen Vorgänge am austauschbaren, durch physikalisch-chemische Prozesse gesteuerten Teil des Knochens, an den Nierentubuli und im Darm sind rasch einsetzend, aber auch rasch erschöpft. Eine länger dauernde Hypocalcämie oder Hypercalcämie wird durch humoral gesteuerte *celluläre* Vorgänge am Knochen kompensiert. Bei einem Fehlen von Parathormon und von Calcitonin bei thyreoparathyreoidectomierten Patienten stellt sich die Calciumkonzentration im Plasma zwischen 4 und 7 mg/100 ml ein mit einem gleichzeitigen Anstieg des Serumphosphats. Fehlen einzig die Nebenschilddrüsen, ist die Konzentration bei der Ratte gegenüber dem Fehlen von Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen etwas tiefer, was trotz Hypocalcämie auf eine minimale Freisetzung von Calcitonin schließen läßt. Bei einem Abfall des Serumcalciums unter 6 mg/100 ml im Plasma ist der Austausch zwischen Knochen und Plasma hauptsächlich ein physikalisch-chemischer Prozeß; eine Normalisierung des Serumcalciums auf 10 mg/100 ml setzt eine *metabolische* Steuerung voraus, wie sie durch das Parathormon und/oder das Vitamin D herbeigeführt wird (MCLEAN, 1961).

Bei einem Vitamin D-Mangel kommt es zu einem Abfall des Calcium $\times$ Phosphatprodukts im Serum. Vitamin D wird benötigt, damit

Calcium unter dem Einfluß von Parathormon verstärkt aus dem Knochen freigesetzt werden kann. Parathormon hat auf das Calcium $\times$ Phosphatprodukt bei intakter Nierenfunktion keinen Einfluß. Ein Anstieg der Calciumkonzentration führt zu einer Hemmung der Parathormonfreisetzung mit einem Abfall des Serumcalciums als Folge. Ein Anstieg der Phosphatkonzentration im Plasma führt zu einem gleichzeitigen Abfall der Calciumkonzentration und z.T. über eine gesteigerte Parathormonfreisetzung zu einer verstärkten renalen Phosphatausscheidung. Bei lebensbedrohlichen Hypercalcämien werden Phosphatinfusionen zur Senkung der Calciumkonzentration im Plasma verwendet (Abb. 19) (HERBERT, 1966; KISTLER, 1966). Diese Senkung wird auch bei parathyreoidectomierten Patienten nachgewiesen. Bei konstanter Parathormonzufuhr in parathyreoidectomierten Ratten wird die Ausscheidung von Hydroxyprolin in den Urin und die histologisch sichtbare Osteolyse um die Osteocyten durch Phosphatzufuhr nicht verändert und deshalb in erster Linie eine verbesserte Mineralisation angenommen (FEINBLATT, 1970). Das Calcium wird weder in den Urin noch in den Darm ausgeschieden, sondern im Knochen und in der intracellulären Flüssigkeit retiniert oder nach kinetischen Versuchen mit Strontium vorübergehend sequestriert (EISENBERG, 1970). In einzelnen Fällen führen Phosphatinfusionen zur Ausfällung von Calciumphosphat an der Infusionsstelle, an Arterienwänden, in der Leber oder im Myokard. Die Phosphatinfusionen erfordern besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht, da sie zu einer Hypocalcämie und zu Organverkalkungen führen können. Phosphatmangel führt zu Osteomalacie und zu Hypercalciurie; Phosphatzufuhr zu einer vermehrten Retention von Calcium im Knochen (LOTZ, 1968; LUDWIG, 1967; GOLDSMITH, 1967; NAGENT DE DEUX-CHAISSNES, 1967).

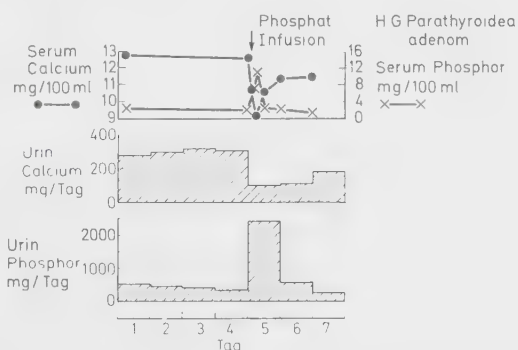


Abb. 19. Schwankungen des Serumcalciums, des Serumphosphats und der Calcium- und Phosphatausscheidung im Urin nach einer Infusion von 3,065 g Phosphor innerhalb von 6 Std bei einem Patienten mit Hyperparathyreoidismus. (Nach KISTLER, 1966)

Unabhängig davon wird die Calciumfreisetzung aus Knochenkulturen und damit der Knochenabbau durch eine Erhöhung der Phosphatkonzentration im Inkubationsmedium gehemmt (RAISZ, 1969). Ein extremer Phosphatmangel verunmöglicht den Calciumabfall nach Parathyreoidektomie (COBURN, 1970).

Phosphat führt möglicherweise wie das Calcitonin zu einer Hemmung der alkalischen Phosphatase oder Pyrophosphatase und damit über eine verminderte Zerstörung von Pyrophosphaten zu einer Hemmung der Auflösung des Knochenminerals und der Knochenresorption (Abb. 20) (FERNLEY, 1968; FLEISCH, 1970).

Phosphat wird ferner therapeutisch verwendet zur Verminderung der Calciumausscheidung in den Urin und zur Verhütung der Nierensteinbildung.

Eine Calciumzufuhr führt auch bei thyreoparathyreoidektomierten Patienten zu einer Senkung des Serumphosphats und es werden Calcium und Phosphat durch die Nieren vermehrt ausgeschieden (EISENBERG, 1968). Eine Infusion von Calcium in die Nierenarterie des Hundes führt zu einer verstärkten Rückresorption von Phosphat; eine massive Calciumzufuhr, vor allem aber, wenn noch zusätzlich Vitamin D verabreicht wird, führt zu einem Anstieg des Calcium $\times$ Phosphatprodukts im Plasma und zur Ausfällung von Calciumphosphat in den Nieren mit einer Einschränkung der glomerulären Filtration und in erster Linie im retikuloendothelialen System in Leber und Milz (LAVENDER, 1963; BINSWANGER, 1966). Das Endresultat: Organverkalkungen können bei Zufuhr von Phosphat und/oder von Calcium auftreten, vor allem aber bei einer eingeschränkten Nierenfunktion. Begünstigt wird diese Ausfällung im alkalischen Bereich in den Nierentubuli und selten in der Magenschleimhaut.

Bei einem Anstieg des Löslichkeitsprodukts von Calcium $\times$ Phosphat kommt es zu einer Ausfällung von Calciumphosphat unter in vitro-Bedingungen, die der Situation im Plasma entsprechen. Bei einer Senkung der Serumcalciumkonzentration durch Phosphatinfusionen wird das Calcium weder im Stuhl noch im Urin ausgeschieden; das maximale Löslichkeitsprodukt in vitro entspricht in diesem Fall der Situation in vivo (HERBERT, 1966). Ein Überschreiten des Löslichkeitsprodukts von Calcium $\times$ Phosphat bringt das Gleichgewicht zu Gunsten einer Calciumphosphatablagerung im Knochen und/oder einer Hemmung des Knochenabbaus, während eine Senkung des Calcium $\times$ Phosphatprodukts zu einer Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen führt. Der Mechanismus der Senkung der Calciumkonzentration durch Phosphatzufuhr und der Senkung der Phosphatkonzentration durch Calciumzufuhr ist vermutlich z.T. ein physikalisch-chemischer Vorgang, da er durch Thyreoparathyreoidektomie nicht wesentlich beeinflusst wird. Physikalisch-chemische Prozesse regulieren fortlaufend die Serumcalciumkonzentration im Plasma, während die metabolischen und die endokrinen Regulationsmöglichkeiten je nach Ausmaß der nötigen Kompensation innert Minuten bis Tagen in Gang kommen, aber auch viel weniger rasch erschöpft sind.

Parathormon steigert die Calciumkonzentration und führt zu einer gleichzeitigen Senkung der Phosphatkonzentration im Plasma über eine verstärkte Phosphatausscheidung in den Urin. Eine Einschränkung der Nierenfunktion bewirkt meistens einen Anstieg des Phosphats und eine Senkung des Calciums im Plasma. Dabei kann es selbst bei normalem Calcium $\times$ Phosphatprodukt aus bekannten (Acidose, Vitamin D-Resistenz) und unbekannten Gründen zu einer

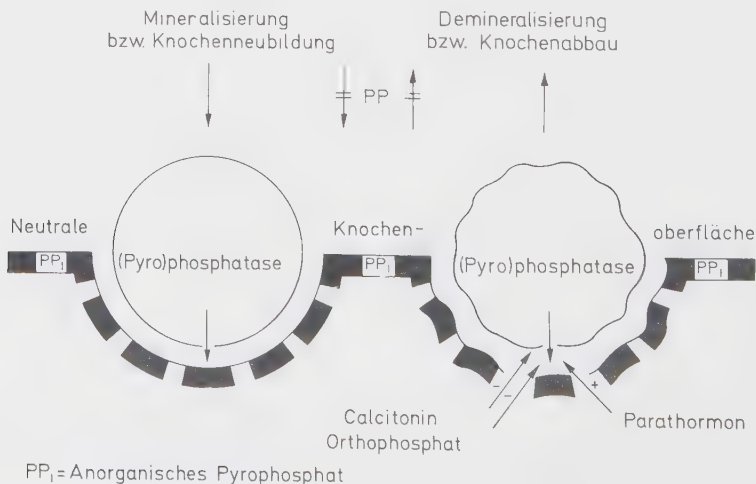


Abb. 20. Pyrophosphat, Pyrophosphatasen und Serumcalciumregulation (s. Text). (Nach FLEISCH, 1970)

Osteoidvermehrung kommen. Bei einem deutlichen Anstieg des Calcium $\times$ Phosphatprodukts kommt es zur Ausfällung von Calciumphosphat in der Niere und in schweren Fällen in Organen. Calcitonin senkt das Calcium $\times$ Phosphatprodukt über eine Hemmung der Knochenresorption und eine Förderung der Phosphatausscheidung in den Urin. Eine ausgeprägte Senkung zeigt sich bei Vitamin D-Mangel und bei der intestinalen Malabsorption; die Resorption von Calcium und von Phosphat ist vermindert. Die Hypocalcämie führt zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und dadurch zu einer zusätzlichen Senkung der Phosphatkonzentration im Plasma. Wachstumshormon steigert das Calcium $\times$ Phosphatprodukt; es ist beim Kind und bei der Akromegalie erhöht.

c) Die Regulation der Serumcalciumkonzentration

Vitamin D und Calcitonin werden schon beim Fisch nachgewiesen, während Parathormon erst auf der nächsthöheren Entwicklungsstufe bei den Amphibien erscheint (COPP, 1970). Das Meerwasser enthält durchschnittlich 10 mMol Calcium gegenüber einer Calciumkonzentration im Plasma von 2,5 mMol. Aus dieser Gegenüberstellung wird ersichtlich, daß Parathormon zur Mobilisierung von Calcium aus dem Skelet im Meer nicht benötigt wird, während bei den Amphibien, die das Wasserleben verlassen, Calcium im Knochen gespeichert und unter dem Einfluß von Parathormon zur Aufrechterhaltung einer normalen Serumcalciumkonzentration freigesetzt werden muß. Bei den höheren Wirbeltieren spielt das Parathormon eine dominierende Rolle für die Aufrechterhaltung der Calciumkonzentration im Plasma, während Vitamin D für die Minerali-

sierung des Skelets und Calcitonin für die Senkung und rasche Änderung der Serumcalciumkonzentration benötigt wird.

Obwohl sich nur ein kleiner Teil des Calciums im Plasma befindet, wird dieser bei wechselnder Zufuhr und Ausscheidung und ohne Rücksicht auf die Knochenmasse in engen Grenzen gehalten. Ein Anstieg der Serumcalciumkonzentration zeigt sich bei einer Beschleunigung des Knochenabbaus durch Parathormon oder Thyroxin, ein Abfall bei einer Hemmung der Knochenresorption durch Calcitonin. Eine Hypocalcämie kann zudem nach Behandlungsbeginn einer kindlichen Rachitis mit Vitamin D ein Zeichen für eine gesteigerte Mineralisierung des Skelets sein (Tabelle 3).

Die Bedeutung des Glucagons als calciumsenkendes Hormon ist noch umstritten. Glucagon führt über eine gesteigerte Calcitoninfreisetzung zu einer Senkung der Calcium- und der Phosphatkonzentration im Plasma (AVIOLI, 1969). Ferner hemmt das Glucagon den Knochenabbau in vitro und führt bei thyreoidectomierten Ratten zu einer Hypocalcämie (STERN, 1970). Es hemmt damit wie das Calcitonin den Knochenabbau. Vitamin D führt bei einer Hypocalcämie jeder Pathogenese zu einer Normalisierung der Calciumkonzentration im Plasma. Die feine, physiologische Regulation der Serumcalciumkonzentration wird durch das Gegenspiel des calciumsteigernden Parathormons und des calciumsenkenden Calcitonins gewährleistet. Die Wirkung von Parathormon gleicht *qualitativ* der Vitamin D-Wirkung. Die Wirkung von Parathormon (innert Minuten) ist gegenüber der Vitamin D-Wirkung (innert Tagen) rasch einsetzend. Die Calciumabsorption durch den Darm wird in erster Linie durch das Vitamin D gefördert, während die Calciumfreisetzung aus

Tabelle 3 Serumcalciumregulation und Knochen (s. Text)

	Röntgen Knochen- dichte	Morphometrie		Serumcalcium	Hydroxyprolin- ausscheidung im Urin
		Knochen- neubildung	Knochen- abbau		
Parathormon	→ bis ↓	↓ in vitro ↑ in vivo	↑	↑	↑
Calcitonin	→ bis ↑	?	↓	↓	↓
Wachstumshormon	↑	↑	↑	→ bis ↑	↑
Thyroxin	↓	(↑)	↑	→ bis ↑	↑
Cortisol	↓	↓	(↓)	→ bis ↓	↓
Oestrogene	→	(↓)	↓	→	↓
Vitamin D	↑	↑	↑	↓ bis ↑	↑
Senile Osteoporose	↓	↓ bis ↑	→ bis ↑	→	→
Calcium	→	→	↓ (PTH ↓)	→ bis ↑	↓
Phosphat	→ bis ↑	↑	↓	↓	→

dem Knochen vor allem durch das Parathormon gesteigert wird.

Ein Anstieg des Serumcalciums (hervorgehoben durch Calcium, Parathormon oder Vitamin D) bewirkt eine Hemmung der Phosphatrückresorption in den Nierentubuli. Parathormon fördert von sich aus die Calciumrückresorption und hemmt damit schon möglicherweise die Phosphatrückresorption in den Nierentubuli. Calcitonin fördert trotz Hypocalcämie die renale Phosphatausscheidung. Erst bei einer Hypercalcämie oder bei einer direkten Calciuminfusion in die Nierenarterie des Hundes wird die Phosphatausscheidung durch eine Einschränkung der glomerulären Filtration gehemmt (LAVENDER, 1963; EISENBERG, 1968). Parathormon ist von dominierender Bedeutung für die Regulation der Serumcalciumkonzentration. Parathormonmangel nach Parathyreoidektomie führt zu einer Hypocalcämie, während eine Thyreoidektomie und Calcitoninmangel keinen Anstieg der Serumcalciumkonzentration bewirkt.

Neben physikalisch-chemischen Austauschprozessen am Knochen wird die *Regulation der Calciumkonzentration* im Plasma durch die Calciumabsorption im Dünndarm, die Calciumrückresorption in den Nierentubuli und den Einbau und Ausbau rund um die Osteocyten und durch die Bildung von Osteoclasten reguliert. Parathormon bewirkt einen Anstieg der Serumcalciumkonzentration über eine gesteigerte Calciumabsorption im Darm, eine vermehrte Rückresorption durch die Nierentubuli und einen Anstieg der Serumcalciumkonzentration als Folge des Abfalls der Phosphatkonzentration im Plasma bei einer gesteigerten Phosphatdiurese. Der Einbau und Ausbau von Calcium aus dem Knochen wird möglicherweise durch die Osteocyten reguliert, wobei ein Hof um die Osteocyten für einen vermehrten Knochenabbau und damit eine Calciumfreisetzung charakteristisch ist. Die Osteocyten dienen vor allem dazu, Calcium unter dem Einfluß von Parathormon aus dem Knochen freizusetzen oder von Calcitonin einzubauen (RASMUSSEN, 1967). Sie sind damit möglicherweise zum Teil für die Regulation des Calciumspiegels im Plasma verantwortlich. Vermutlich entspricht die alkalische Phosphatase in den Osteocyten der Pyrophosphatase, die den Abbau von Pyrophosphaten fördert. Pyrophosphate schützen den Apatit vor Auflösung (FLEISCH, 1966). Parathormon bewirkt eine histochemisch nachweisbare Vermehrung der alkalischen Phosphatase in den Osteocyten, die wahrscheinlich der Pyrophosphatase entspricht. Mit einer allerdings noch hypothetischen Stimulierung der Pyrophosphatase unter dem Einfluß

von Parathormon könnte ein vermehrter Abbau von Pyrophosphaten im Knochen rund um die Osteocyten postuliert werden, der eine Auflösung des Knochens begünstigt. Calcitonin würde im Gegenteil die Pyrophosphatase hemmen. Die erhöhte Konzentration von Pyrophosphaten würde damit die Auflösung des Knochens verhindern und der Hof um die Osteocyten verschwinden (RASMUSSEN, 1967; FLEISCH, 1970) (Abb. 20).

Pyrophosphate sollten, falls diese Hypothese zutrifft, zu einer Senkung der Serumcalciumkonzentration führen. Diese ist nicht der Fall, da Pyrophosphate sofort durch eine Pyrophosphatase abgebaut werden. Aus diesem Grund wurden analoge Verbindungen synthetisiert, die Phosphonate, die nicht durch Pyrophosphatase abgebaut werden. Diese führen zu einer Hemmung der durch Parathormon erzeugten Osteolyse bei in vitro gezüchteten Mäusecalvariae und zu einer Senkung der Calciumkonzentration in parathyreoidectomierten mit Parathormon behandelten Ratten (FLEISCH, 1968, 1969).

Die calciumsenkende Wirkung durch Calcitonin tritt innert Minuten ein und ist innert kurzer Zeit erschöpft. Sie ist nur sichtbar bei einer gesteigerten Knochenresorption und Calciummobilisation aus dem Knochen. Möglicherweise wird das Calcitonin für rasch eintretende kurzdauernde Senkungen der Serumcalciumkonzentration benötigt. Der Anstieg des Serumcalciums über die Norm unter dem Einfluß von Parathormon tritt erst nach Stunden ein. Calcitonin und Parathormon wirken unabhängig voneinander, Calcitonin bei parathyreoidectomierten Tieren, Parathormon bei thyreoidectomierten Tieren (GUDMUNDSON, 1966). Calcitonin beeinträchtigt neben der calciumsteigernden Wirkung von Parathormon die Wirkung von Dibutyrylcyclischem Adenosinmonophosphat und hemmt damit die Wirkung einer unter dem Einfluß von Parathormon vermehrt freigesetzten Substanz, ohne ein direkter Antagonist zu sein (s. S. 910). Calcitonin bewirkt einen raschen Abfall der Calciumkonzentration im Serum ($t_3 < 30$ min), Parathyreoidektomie einen langsamen Abfall ($t_3 > 2$ Std), wobei die Konzentration des Parathormons und des Calcitonins im Serum innert 10–20 min schon auf die Hälfte abfallen (TASHJIAN, 1966; SHERWOOD, 1968). Actinomycin D, ein Hemmstoff der Messenger Ribonucleinsäure und damit der Proteinsynthese, beeinträchtigt die Calciumfreisetzung aus dem Knochen unter dem Einfluß von Parathormon und von Vitamin D. Für die volle Entfaltung der Wirkung des Parathormons wird die Anwesenheit von Vitamin D vorausgesetzt. Im Gegensatz dazu haben Vitamin D und

Actinomycin D keinen Einfluß auf die calciumsenkende Wirkung des Calcitonins und die Steigerung der Phosphatausscheidung durch die Nieren durch das Parathormon (TASHJIAN, 1965; ARNAUD, 1966; DELUCA, 1968). Diese Wirkungen erfolgen ohne vorhergehende Proteinsynthese und sind dementsprechend rasch (innert Minuten) einsetzend, aber auch rasch erschöpft. Die Vermehrung der Osteoclasten unter dem

Einfluß des Parathormons braucht Zeit (Stunden) und setzt eine Proteinsynthese voraus. Sind Proteinsynthese und Calciumfreisetzung eingang gekommen, greifen sie auf die unbeschränkten Calciumreserven zurück. Die *Aufrechterhaltung* einer Serumcalciumkonzentration um 10 mg-% verlangt eine ständige Freisetzung von Parathormon und eine Zufuhr von Vitamin D.

Biochemie und Physiologie des Calcium- und des Phosphatstoffwechsels

Übersichtsarbeiten

- ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E. C., JR.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins 1948.
- ARNAUD, C. D., TENENHOUSE, A. M., RASMUSSEN, H.: Parathyroid hormone. *Ann. Rev. Physiol.* **29**, 349 (1967).
- AURBACH, G. D., POTTS, J. T., JR.: Parathyroid hormone. *Amer. J. Med.* **42**, 1 (1967).
- BORL, A.: Der Phosphor-Calcium Stoffwechsel. *Documenta Geigy. Acta clinica.* No. 2, 14 (1963).
- CONNOR, C. L., BRONNER, F. (eds.): Mineral metabolism, an advanced treatise. New York: Academic Press 1964.
- COURVOISIER, B., BERTHOUD, E., ZAHND, G., GRANDJEAN, A.: Données actuelles sur la physiologie et la pathologie clinique des parathyroïdes. *Helv. med. Acta* **26**, Suppl. 38, No. 5 (1959).
- Editorial: Action of parathyroid hormone. *New Engl. J. Med.* **269**, 924 (1963).
- FISCHER, J. A.: Die Wirkungsweise des Parathormons. *Schw. med. Wschr.* **96**, 273 und 321 (1966).
- FLEISCH, H., BLACKWOOD, H. J. J., OWEN, M. (eds.): Calcified tissue 1965. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- FOSTER, G. V.: Calcitonin (Thyrocalcitonin). *New Engl. J. Med.* **279**, 349 (1968).
- FOURMAN, P., ROYER, P.: Calcium metabolism and the bone, 2nd ed. Oxford: Blackwell 1968.
- FRASER, R., KING, E. J.: Diseases of bone and the parathyroid gland. In: THOMPSON, R. H. S., KING, E. J. (eds.), *Biochemical disorders in human disease*. London: Churchill 1964.
- FROST, H. M. (ed.): Bone biodynamics. Boston: Little, Brown 1964.
- GAILLARD, P. J., TALMAGE, R. V., BUDY, A. M. (eds.): The parathyroid glands. Chicago: University of Chicago Press 1965.
- GOLDHABER, P.: Some current concepts of bone physiology. *New Engl. J. Med.* **266**, 870 (1962).
- GREEP, R. O., TALMAGE, R. V. (eds.): The parathyroids. Springfield: Thomas 1961.
- HARRIS, W. H., HEANEY, R. P.: Skeletal renewal and metabolic bone disease. *New Engl. J. Med.* **280**, 193, 247, 303 (1969).
- HIRSCH, P. F., MUNSON, P. L.: Thyrocalcitonin. *Physiol. Rev.* **49**, 548 (1969).
- KRACHT, J. (Hrsg.): Nebenschilddrüse und endokrine Regulationen des Calcium-Stoffwechsels. Spontan-Hypoglyk-

- ämie, Glukagon. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- LICHTWITZ, A., PARLIER, R.: Calcium et maladies métaboliques de l'os (3 vol.). Par: L'expansion éd. 1964.
- NEUMAN, W. F., NEUMAN, M. W.: The chemical dynamics of bone mineral. Chicago: University of Chicago Press 1958.
- NICOLAYSEN, R., EEG-LARSEN, N., MALM, O. J.: Physiology of calcium metabolism. *Physiol. Rev.* **33**, 424 (1953).
- PROCKOP, D. J., KIVIRIKKO, K. I.: Relationship of hydroxyproline excretion to collagen metabolism. *Ann. intern. Med.* **66**, 1243 (1967).
- RASMUSSEN, H.: Parathyroid hormone, nature and mechanism of action. *Amer. J. Med.* **30**, 112 (1961).
- On the mechanism of action of the parathyroid hormone. In: KARLSON, P. (ed.), *Mechanisms of hormone action*, p. 131. Stuttgart: Thieme, G. 1965.
- (ed.): Parathyroid hormone, thyrocalcitonin and related drugs. In: *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics*, sect. 51, vol. 1. Oxford: Pergamon Press 1970.
- TALMAGE, R. V., BÉLANGER, L. F. (eds.): Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (Calcitonin). Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- TAYLOR, S. (ed.): Calcitonin 1967: Symposium on thyrocalcitonin and the C cells. London: Heinemann 1968.
- (ed.): Calcitonin 1969: Proceedings of the 2nd international symposium. London: Heinemann 1970.
- TENENHOUSE, A., RASMUSSEN, H., HAWKER, C. D., ARNAUD, C. D.: Thyrocalcitonin. *Ann. Rev. Pharmacol.* **8**, 319 (1968).
- VAES, G.: La résorption osseuse et l'hormone parathyroïdienne. Bruxelles: Visscher 1967.

Der Stoffwechsel des Calciums

- ALCOCK, N., MACINTYRE, I.: Inter-relation of calcium and magnesium absorption. *Clin. Sci.* **22**, 185 (1962).
- AVIOLI, L. V., McDONALD, J. E., SINGER, R. A., HENNEMAN, P. H.: A new oral isotopic test of calcium absorption. *J. clin. Invest.* **44**, 128 (1965).
- AXELROD, D. R.: Sodium chloride induced calciuria in hyperparathyroidism. *J. clin. Endocr.* **26**, 207 (1966).
- BINSWANGER, U.: Nierenfunktion unter peroraler Calciumtherapie. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 140 (1967).
- BIRGE, S. J., PECK, W. A., BERMAN, M., WHEDON, G. D.: Study of calcium absorption in man. *J. clin. Invest.* **48**, 1705 (1969).

- CAMERON, J. R., SORENSON, J.: Measurement of bone mineral in vivo. *Science* **142**, 230 (1963).
- CLARK, I.: Effect of magnesium ions on calcium and phosphorus metabolism. *Amer. J. Physiol.* **214**, 348 (1968).
- BÉLANGER, L.: The effects of dietary magnesium on calcium, phosphate and skeletal metabolism. *Calc. Tiss. Res.* **1**, 204 (1967).
- COBURN, J. W., MASSRY, S. G., CHAPMAN, L. W., KLEEMAN, C. R.: Effects of sodium or calcium infusions on renal magnesium excretion with normal and reduced filtered load. *Clin. Res.* **15**, 354 (1967).
- DANOWSKI, T. S.: Clinical endocrinology, vol. III. Calcium, phosphorus, parathyroids and bone. Baltimore: Williams & Wilkins 1962.
- DE GRAZIA, J. A., JVANOVICH, P., FELLOWS, H., RICH, C.: A double isotope method for the measurement of intestinal absorption of calcium in man. *J. Lab. clin. Med.* **66**, 822 (1965).
- DENT, C. E.: Some problems of hyperparathyroidism. *Brit. med. J.* **1962** **II**, 1419.
- DUARTE, C. G., WATSON, J. F.: Calcium reabsorption in proximal tubule of the dog nephron. *Amer. J. Physiol.* **212**, 1355 (1967).
- EDWARDS, N. A., HODGKINSON, A.: Studies of renal functions in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin. Sci.* **29**, 327 (1965).
- EPSTEIN, F. H., BECK, D., CARONE, F. A., LEVITIN, H., MANITIUS, A.: Changes in renal concentrating ability produced by parathyroid extract. *J. clin. Invest.* **38**, 1214 (1959).
- FISCHER, J. A.: Nicht publiziert (1964).
- FLEISCH, H., RUSSEL, R. G. G., BISAZ, S., CASEY, P. A., MÜHLBAUER, R. C.: The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calc. Tiss. Res.* **2**, Suppl. 10 (1968).
- GERSHBERG, H., HECHT, A., ZENEIDA, J.: Growth hormone and blood calcium homeostasis. *J. clin. Endocr.* **27**, 1492 (1967).
- HARGREAVES, T., ROSE, G. A.: The reproducibility of the balance method in man as applied to calcium and phosphorus. *Clin. Sci.* **28**, 573 (1965).
- HARRISON, D. G., LONG, C.: The calcium content of human erythrocytes. *J. Physiol. (Lond.)* **199**, 367 (1968).
- HOWARD, J. E.: Reflections on calcium habits in man. *Canad. med. Ass. J.* **99**, 41 (1968).
- HYTTEN, F. E., LEITCH, I.: The physiology of human pregnancy. Oxford: Blackwell 1964.
- ISAKSSON, B., LINDHOLM, B., SJÖGREN, B.: 11. Dermal calcium losses. *Metabolism* **16**, 303 (1967b).
- SJÖGREN, B.: A critical evaluation of the calcium balance technic. I. Variation in fecal output. *Metabolism* **16**, 295 (1967a).
- LAAKE, H.: The action of corticosteroids on the renal reabsorption of calcium. *Acta endocr. (Kbh.)* **34**, 60 (1960).
- LASSITER, W. E., FRICK, A., RUMRICH, G., ULLRICH, K. S.: Influence of ionic calcium on the water permeability of proximal and distal tubules in the rat kidney. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **285**, 90 (1965).
- LAZOR, M. Z., ROSENBERG, L., CARBONE, P.: Studies of calcium metabolism in multiple myeloma with 47 calcium and metabolic balance techniques. *J. clin. Invest.* **42**, 1238 (1963).
- LEMANN, J., JR., PIERING, W. F., LENNON, E. J.: Possible role of carbohydrate induced calciuria in calcium oxalate kidney stone formation. *New Engl. J. Med.* **280**, 232 (1969).
- LUTWAK, L.: Absorption of calcium in man. *Calcified tissues*, 1965, p. 198. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- MACMANUS, J., HEATON, F. W.: The effect of magnesium deficiency on calcium homeostasis in the rat. *Clin. Sci.* **36**, 297 (1969).
- MASSRY, S. G., COBURN, J. W., CHAPMAN, L. W., KLEEMAN, C. R.: The effect of long-term desoxycorticosterone acetate administration on the renal excretion of calcium and magnesium. *J. Lab. clin. Med.* **71**, 212 (1968).
- MAZZUOLI, G. F., TERRENATO, L., COEN, G.: Calcium homeostasis in hypothyroidism and hypoparathyroidism evaluated by means of calcium infusion. 4th European Symposium on calcified tissues, p. 71. Amsterdam: Excerpta Medica 1966.
- MOORE, E. W.: Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J. clin. Invest.* **49**, 318 (1970).
- NORDIN, B. E. C.: Measurement and meaning of calcium absorption. *Gastroenterology* **54**, 294 (1968).
- SODE, J., SABOL, J., SEROM, E., CANARY, J.: Correlative study of 47 Ca absorption in man. *J. clin. Invest.* **47**, 92a (1968).
- SUKI, W. N., EKNOYAN, G., RECTOR, F. C., JR., SELDIN, D. W.: The renal dilating and concentrating mechanism in hypercalcemia. *Nephron* **6**, 50 (1969).
- SCHWETTMANN, R. S., RECTOR, F. C., JR., SELDIN, D. W.: Effect of chronic mineralocorticoid administration on calcium excretion in the rat. *Amer. J. Physiol.* **215**, 71 (1968).
- THIERS, R. E., VALLEE, B. L.: Distribution of metals in subcellular fractions of rat liver. *J. biol. Chem.* **226**, 911 (1957).
- VELLAR, O. D., ASKEVOLD, R.: Studies on sweat loss of nutrients. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **22**, 65 (1968).
- WALSER, M.: Ion association. VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma. *J. clin. Invest.* **40**, 723 (1961).
- WHO: Technical Report, p. 230 (1962).
- YENDT, E. R., GAGNÉ, R. J. A., COHANIM, M.: The effect of thiazides in idiopathic hypercalciuria. *Amer. J. med. Sci.* **251**, 449 (1966).

Der Stoffwechsel des Phosphats

- AVIOLI, L. V., McDONALD, J. E., HENNEMAN, P. H., LEE, S. W.: The relationship of parathyroid activity to pyrophosphate excretion. *J. clin. Invest.* **45**, 1093 (1966).
- BIJOVET, O. L. M., MORGAN, D. B., FOURMAN, P.: The assessment of phosphate reabsorption. *Clin. chim. Acta* **26**, 15 (1969).
- BRODEHL, J., GELLISSEN, K.: Der Einfluß des Angiotensin II auf die tubuläre Phosphatrückresorption beim Menschen. *Klin. Wschr.* **44**, 1171 (1966).
- CORVILAIN, J., ABRAMOW, M.: Effect of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs. *J. clin. Invest.* **43**, 1608 (1964).
- ELLISON, E., STRAUMFJORD, J. V., HUMMEL, J. P.: Buffer capacities of human blood and plasma. *Clin. Chem.* **4**, 452 (1958).
- FALLS, W. F., JR., CARTER, N. W., RECTOR, F. C., JR., SELDIN, D. W.: The mechanism of impaired phosphate reabsorption in chronic renal failure. *Clin. Res.* **14**, 74 (1966).
- FAIRHURST, B. J.: Urinary phosphate excretion in hypoparathyroidism. *Lancet* **1963** **I**, 302.
- GOLDSMITH, R. S., SIEMSON, A. W., MASON, A. D., JR., FORTLAND, M.: Primary role of plasma hydrocortisone concentration in the regulation of the normal forenoon pattern of urinary phosphate excretion. *J. clin. Endocr.* **25**, 1649 (1965).
- ISAKSSON, B., AHLSSON, L.: A critical evaluation of the calcium balance technic. III. The theoretical phosphorus balance. *Metabolism* **16**, 314 (1967).
- LOTZ, M., ZISMAN, E., BARTTER, F. C.: Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *New Engl. J. Med.* **278**, 409 (1968).
- NORDIN, B. E. C., SMITH, D. A.: Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. London: Churchill 1965.

- RIEDLER, G.F., SCHEITLIN, W.A.: Hypophosphataemia in septicemia: Higher incidence in gram-negative than in gram-positive infections. *Brit. med. J.* **1969****I**, 753.
- STANBURY, S.W.: Some aspects of disordered renal tubular function. *Adv. intern. Med.* **9**, 231 (1958).
- TRANSBOL, I., HALVER, B.: Relation of renal glycosuria and parathyroid function in hypercalcemic sardoidosis. *J. clin. Endocr.* **27**, 1193 (1967).
- WALSER, M.: Ion association. VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma. *J. clin. Invest.* **40**, 723 (1961).
- WEBSTER, G.D., MANN, J.B., HILLS, A.G.: The effect of phosphate infusion upon renal phosphate clearance in man: Evidence for tubular secretion. *Metabolism* **16**, 797 (1967).
- Der Stoffwechsel des Knochens*
- ADAMSON, L.F., INGBAR, S.H.: Selective alteration by triiodothyronine of amino acid transport in embryonic bone. *Endocrinology* **81**, 1362 (1967).
- ARNOLD, J.S.: Dynamics of metabolic bone disease, eds. PEARSON, O.H., JOPLIN, G.F. Oxford 1964.
- JEE, W.S.S.: Bone growth and osteoclastic activity of plutonium. *Amer. J. Anat.* **101**, 367 (1957).
- AUBERT, J.P., MILHAUD, G.: Méthode de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **39**, 122 (1960).
- BARTTER, F.C.: Hypophosphatasia. The metabolic basis of inherited disease, 2nd ed., eds. STANBURY, J.B., WYNGARDEN, J.B., FREDRICKSON, D.S. New York: McGraw Hill 1966.
- BAUD, C.A.: Structure et fonctions des ostéocytes dans les conditions normales et sous l'influence de l'extrait parathyroïdien. *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 717 (1968).
- BAUER, G.C., CARLSSON, A., LINDQUIST, B.: Metabolism and homeostatic function of bone. *Mineral metabolism*, vol. IB, p. 609, eds. COMAR, C., BRUNNER, F. New York: Academic Press 1961.
- BÉLANGER, L.F.: Osteocytic osteolysis. *Calc. Tiss. Res.* **4**, 1 (1969).
- BELL, G.H., DUNBAR, O., BECK, J.S., GIBB, A.: Variations in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis. *Calc. Tiss. Res.* **1**, 75 (1967).
- BERNSTEIN, D.S., SADOWSKI, N., HEGSTED, D.M., GURI, C.D., STORE, F.J.: Prevalence of osteoporosis in high- and low-fluoride areas in North Dakota. *J. Amer. med. Ass.* **198**, 499 (1966).
- BINSWANGER, U., FISCHER, J.A., MERZ, W., SCHENK, R., MAYER, G., UEHLINGER, E.: Thyrocalcitonin und primärer Hyperparathyroidismus. Analyse knochenbiopischer Befunde. 14. Symposium Endokrinologie (1968 a).
- BRONNER, F., AUBERT, J.P.: Bone metabolism and regulation of the blood calcium level in rats. *Amer. J. Physiol.* **209**, 887 (1965).
- BURCKHARDT, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histobiopsie von Knochenmark und Knochen. *Klin. Wschr.* **44**, 326 (1966).
- CARNIERO, J., LEBLOND, C.P.: Role of osteoblasts and odontoblasts in secreting collagen of bone and dentin, as shown by radioautography in mice given tritium labeled glycerine. *Exp. Cell Res.* **18**, 291 (1959).
- CARTIER, P.: La minéralisation du cartilage ossifiable. VIII. Les pyrophosphates du tissu osseux. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* **41**, 573 (1959).
- EISENBERG, E., GORDAN, G.S.: Skeletal dynamics in man measured by neurobioactive strontium. *J. clin. Invest.* **40**, 1809 (1961).
- FLANAGAN, B., NICHOLS, E., JR.: Metabolic studies of human bone in vitro. II. Changes in hyperparathyroidism. *J. clin. Invest.* **44**, 1795 (1965).
- FLEISCH, H., MAERKI, J., RUSSELL, R.G.G.: Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **122**, 317 (1966 a).
- NEUMANN, W.F.: Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates and phosphatase. *Amer. J. Physiol.* **200**, 1296 (1961).
- RUSSELL, R.G.G.: Pyrophosphate, polyphosphates and calcium homeostasis. In: *Encyclopedia of pharmacology* (H. RASMUSSEN, ed.). New York: Pergamon Press 1970.
- — STRAUMANN, F.: Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature (Lond.)* **212**, 901 (1966 b).
- FRASER, R., HARRISON, M., IBBERTSON, K.: The rate of calcium turnover in bone. *Quart. J. Med., N.S.* **29**, 85 (1960).
- FROST, H.M.: Bone remodelling dynamics. Springfield: Ch. C. Thomas 1963.
- GAILLARD, P.J.: Parathyroid and bone in tissue culture. In: *The parathyroids* (GREEP, R.O., TALMAGE, R.V., eds.). Springfield: Ch. C. Thomas 1961.
- GARN, S.M., ROHMANN, G.G., WAGNER, B.: Bone loss as a general phenomenon in man. *Fed. Proc.* **26**, 1729 (1967).
- GLIMCHER, M.J., CRANE, S.M.: The nature of inorganic phosphate binding. In: *Radioisotope and bone* (LACROIX, P., BUDY, A.M., eds.). Oxford: Blackwell 1962.
- GONZALES, F., KARNOVSKY, M.J.: Electron microscopy of osteoclasts in healing fractures of rat bone. *J. biophys. biochem. Cytol.* **9**, 299 (1961).
- HANCOX, N.M., BOOTHROYD, B.: Structure-function relationship in osteoclasts. In: *Mechanisms of hard tissue destruction* (SOGNNAES, R.F., ed.). Washington: Amer. Ass. Adv. Sci. 1963.
- HEANEY, R.P., BAUER, G.C.H., BRONNER, F., DYMLING, J.F., LAFFERTY, F.W., NORDIN, B.E.C., RICH, C.: A normal reference standard for radiocalcium turnover and excretion in humans. *J. Lab. clin. Med.* **64**, 21 (1964).
- WHEDON, G.D.: Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. *J. clin. Endocr.* **18**, 1246 (1958).
- JOHNSTON, C.C., JR., SMITH, D.M., YU, P.-A., DEISS, W.P., JR.: In vivo measurements of bone mass in radius. *Metabolism* **17**, 1140 (1968).
- JOWSEY, J.: Quantitative microradiography. *Amer. J. Med.* **40**, 485 (1966).
- KLEIN, L., LAFFERTY, F.W., PEARSON, O.H., CURTISS, P.H., JR.: Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover. *Metabolism* **13**, 272 (1964).
- KÖLLIKER, A.: Die normale Resorption des Knochengewebes und ihre Bedeutung für die Entstehung der typischen Knochenformen. Leipzig: Vogel 1873.
- KROKOWSKI, E.: Möglichkeiten zur Bestimmung des Skelett-Calciumgehaltes in der Klinik. *Dtsch. med. Wschr.* **91**, 60 (1966).
- LEE, W.R., MARSHALL, J.H., SISSONS, H.A.: Calcium accretion and bone formation in dogs. An experimental comparison between the results of ⁴⁵calcium kinetic analysis and tetracycline labeling. *J. Bone Jt. Surg. B* **47**, 157 (1965).
- LEMMANN, J. JR., LITZOW, J.R., LENNON, E.J.: The effects of chronic acid loads in normal man: Further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J. clin. Invest.* **45**, 1608 (1966).
- MARSHALL, J.H., ROWLAND, R.E., JOWSEY, J.: Microscopic metabolism of calcium in bone. V. The paradox of diffuse activity and long term exchange. *Radiat. Res.* **10**, 258 (1959).
- MCDONALD, J.E., MAMOLO, N., HENNEMAN, P.H.: Urinary hydroxyproline as an index of bone resorption. *Clin. Res.* **13**, 329 (1965).
- MERZ, W.A., SCHENK, R.K.: A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone. *Acta anat. (Basel)*, in press (1970 a).

- MERZ, W. A., SCHENK, R. K.: Quantitative structural analysis of human cancellous bone. *Acta anat. (Basel)*, in press (1970b).
- MÜLLER, J., SCHENK, R.: Knochenstruktur und Knochenumbau. *Med. Mitt. (Melsungen)* **40**, 45 (1966).
- NEUMAN, W. F.: The milieu interieur of bone: CLAUDE BERNARD revisited. *Fed. Proc.* **28**, 1846 (1969).
- NEUMAN, M. W.: The chemical dynamics of bone mineral. Chicago: University of Chicago Press 1958.
- PAK, C. Y. C., BARTTER, F. C.: Ionic interaction with bone mineral. Evidence for an isoionic calcium exchange with hydroxyapatite. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **141**, 401 (1967).
- PEACHY, L. D.: Electron microscopic observations on the accumulation of divalent cations in intramitochondrial granula. *J. Cell Biol.* **20**, 95 (1964).
- POSEN, S.: Alkaline phosphatase. *Ann. intern. Med.* **67**, 183 (1967).
- POSNER, A. S.: Relationship between diet and bone mineral ultrastructure. *Fed. Proc.* **26**, 1717 (1967).
- PROCKOP, D. J., KIVIRIKKO, K. J.: Relationship of hydroxyproline excretion in urine to collagen metabolism. *Ann. intern. Med.* **66**, 1243 (1967).
- REIDENBERG, M. M., HAAG, B. L., CHANNICK, B. J., SHUMAN, C. R., WILSON, T. G. G.: The response of bone to metabolic acidosis in man. *Metabolism* **15**, 236 (1966).
- RIGGS, B. L., BASSINGTHWAIGHT, J. B., JOWSEY, J.: ⁴⁵Calcium distribution in dog bone determined by a new method of autoradiographic analysis by computer. *Clin. Res.* **15**, 430 (1967).
- ROSENBAUM, J. L., RAMIREZ, O., SAMUELS, S., BREST, A. N., MOYER, J. H.: Effect of sudden blood calcium depletion on phosphorus excretion. *Endocrinology* **74**, 266 (1964).
- ROWLAND, R. E.: Radioisotopes in the skeleton: Late observations in the distribution of radium in the human skeleton. Minneapolis: Univ. of Minnesota Press 1960.
- RUSSELL, R. G. G., CASEY, P., BISAZ, S., FLEISCH, H.: Further studies on the role of pyrophosphate in mineralized tissues and on the function of phosphatases. *Proc. 5th Europ. Symp. Calc. Tiss., Bordeaux* (1968).
- SCHENK, R. K., MERZ, W. A., MUELLER, J.: A quantitative histological study on bone resorption in human cancellous bone. *Acta anat. (Basel)* **74**, 44 (1969b).
- Abbildungen (1969).
- SCHIBLER, D., RUSSELL, R. G. G., FLEISCH, H.: The inhibition by condensed phosphates of aortic calcification induced by vitamin D₃ in rats. *Clin. Sci.* **35**, 363 (1968).
- THOMPSON, R. C., JR., GAULL, G. E., HORWITZ, S. J., SCHENK, R. K.: Hereditary hyperphosphatasia. *Amer. J. Med.* **47**, 209 (1969).
- TROTTER, M., BROMAN, G. E., PETERSON, R. R.: Densities of bones of white and negro skeletons. *J. Bone Jt Surg. A* **42**, 50 (1960).
- VAES, G.: La résorption osseuse et l'hormone parathyroïdienne. Bruxelles: Visscher 1967.
- YOUNG, R. W.: Spezialisierung von Bone cells. In: *Bone biodynamics* (FROST, H. M., ed.). Boston: Little, Brown 1964.
- BARRETT, A. J., SLEDGE, C. B., DINGLE, J. T.: Effect of cortisol on synthesis of chondroitinsulfate by embryonic cartilage. *Nature (Lond.)* **211**, 83 (1966).
- BASSETT, C. A. L.: Electro-mechanical factors regulating bone architecture. In: *Calcified tissues 1965*, p. 78, eds. FLEISCH, H., BLACKWOOD, H. J. J., OWEN, M. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- BAYLINK, D., STAUFFER, M., WERGEDAL, J., RICH, C.: Formation, mineralization, and resorption in vitamin-D deficient rickets. *J. clin. Invest.* **49**, 1122 (1970).
- BELL, N. H.: Dynamics of bone metabolism. *Ann. Rev. Med.* **18**, 299 (1967a).
- BARTTER, F. C.: Transient reversal of hyperabsorption of calcium and of abnormal sensitivity to vitamin D in a patient with sarcoidosis during episode of nephritis. *Ann. intern. Med.* **61**, 702 (1964).
- Studies of ⁴⁷Ca metabolism in acromegaly. *J. clin. Endocr.* **27**, 178 (1967b).
- BENTZEL, C. J., CARBONE, P. P., ROSENBERG, L.: The effect of prednisone on calcium metabolism and ⁴⁷Calcium kinetics in patients with multiple myeloma and hypercalcemia. *J. clin. Invest.* **43**, 2132 (1964).
- BERNSTEIN, D. S., SADOWSKY, N., HEGSTED, D. M., GURI, C. D., STORE, F. J.: Prevalence of osteoporosis in high- and low-fluoride areas in North Dakota. *J. Amer. med. Ass.* **198**, 499 (1968).
- BERNBER, E.: Epiphyseal growth zones in oestradiol treated rabbits. *Acta endocr. (Kbh.)* **57**, 69 (1968).
- BINSWANGER, U., SCHENK, R.: Mineralisationsstörung bei chronisch azotämischer Osteodystrophie. *Dtsch. med. Wschr. Im Druck* (1971).
- BRONNER, F., AUBERT, J. P.: Bone metabolism and regulation of the blood calcium levels in rats. *Amer. J. Physiol.* **209**, 887 (1965).
- BURCKHARDT, J. M., JOWSEY, J.: Parathyroid and thyroid hormones in the development of immobilisation osteoporosis. *Endocrinology* **81**, 1053 (1967).
- CLARK, I., GEOFFREY, R. F., BOWERS, W.: Effects of adrenal cortical steroids on calcium metabolism. *Endocrinology* **64**, 849 (1959).
- COLEMAN, R. D., BECKS, H., KOHL, F., VAU, N., COPP, D. H.: Skeletal changes in severe phosphorus deficiency in the rat. *Arch. Path.* **50**, 209 (1950).
- DAUGHDAY, W. H., REEDER, C.: Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysectomized rat cartilage by growth hormone. *J. Lab. clin. Med.* **68**, 357 (1966).
- DENT, C. E., FRIEDMAN, M.: Idiopathic juvenile osteoporosis. *Quart. J. Med., N.S.* **34**, 177 (1965).
- SMITH, R.: Nutricional osteomalacia. *Quart. J. Med.* **38**, 195 (1969).
- DOYLE, F., BROWN, J., LACHANCE, C.: Relation between bone mass and muscle weight. *Lancet* **19701**, 391.
- EISENBERG, E.: Effect of androgens, oestrogens and corticoid on strontium kinetics in man. *J. clin. Endocr.* **26**, 566 (1966).
- FACCINI, J. M.: Inhibition of bone resorption in the rabbit by fluoride. *Nature (Lond.)* **214**, 1269 (1967).
- FISCHER, J. A., BINSWANGER, U., SCHENK, R. K., MERZ, W.: Histological observations on bone in intestinal malabsorption and vitamin D deficiency. *Horm. Metab. Res.* **2**, 110 (1970).
- FROST, H. M.: Bone remodelling dynamics. Springfield: Ch. C. Thomas 1963.
- GARN, S. M., ROHMANN, C. G., WAGNER, B.: Bone loss as a general phenomenon in man. *Fed. Proc.* **26**, 1729 (1967).
- GARNER, A., BALL, J.: Quantitative observations on mineralised and unmineralised bone in chronic renal azotemia and intestinal malabsorption syndrome. *J. Path. Bact.* **91**, 545 (1966).
- GEDOLIA, I., SCHWARTZ, A., SELA, J., GAZENFIELD, E.: Effects of fluoride on disuse atrophy of bone in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **122**, 657 (1966).
- GORDAN, G. S., EISENBERG, E.: The effect of oestrogens and corticoid on skeletal kinetics in man. *Proc. roy. Soc. Med.* **56**, 1027 (1963).

Störungen des Knochenstoffwechsels

- ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E. C., JR.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins 1948.
- ARNOLD, J. S.: Dynamic studies of metabolic bone disease, eds. PEARSON, O. H., JOPLIN, G. F. Oxford 1964.
- AVIOLI, L. V., BIRGE, S., LEE, S. W., SLATOPOLSKY, E.: The metabolic fate of vitamin D₃-³H in chronic renal failure. *J. clin. Invest.* **47**, 2239 (1968).
- WILLIAMS, F., LUND, J., DELUCA, H. F.: Metabolism of vitamin D₃-³H in vitamin D resistant rickets and familial hypophosphatemia. *J. clin. Invest.* **46**, 1907 (1967).

- HARTMANN, F.: Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin von Normalpersonen und Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **44**, 1053 (1966).
- HEANEY, R.P.: A unified concept of osteoporosis. *Amer. J. Med.* **39**, 877 (1965).
- JOWSEY, J., RAISZ, L.G.: Experimental osteoporosis and parathyroid activity. *Endocrinology* **82**, 384 (1968a).
- SCHENK, R.K., REUTTER, F.W.: Some results of fluoride on bone tissue in osteoporosis. *J. clin. Endocr.* **28**, 869 (1968b).
- SIMONS, G.W.: Normocalcemia in relation to cortisone secretion. *Nature (Lond.)* **217**, 1277 (1968c).
- KATZ, F.H., KAPPAS, A.: Influence of estradiol and estriol on urinary excretion of hydroxyproline in man. *J. Lab. clin. Med.* **71**, 65 (1968).
- KIMBERG, D.V.: Effects of vitamin D and steroid hormones on the active transport of calcium by the intestine. *New Engl. J. Med.* **280**, 1396 (1969).
- KIVIRIKKO, K.I., LAITINEN, O., LAMBERG, B.A.: Value of urine and serum hydroxyproline in the diagnosis of thyroid disease. *J. clin. Endocr.* **25**, 1347 (1965).
- LAFFERTY, F.W., SPENCER, G.E., JR., PEARSON, O.H.: Effects of androgens, estrogens on bone formation and resorption in osteoporosis. *Amer. J. Med.* **36**, 514 (1964).
- LIBERMANN, U.A., SPERLING, O., ATSMON, A., FRANK, M., MODAN, M., VRIES, A. DE: Metabolic and calcium kinetic studies in idiopathic hypercalciuria. *J. clin. Invest.* **47**, 2580 (1968).
- LITZOW, J.R., LEEHMANN, J., JR., LENNON, E.J.: The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J. clin. Invest.* **46**, 280 (1967).
- LOTZ, M., ZISMAN, E., BARTTER, F.C.: Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *New Engl. J. Med.* **278**, 409 (1968).
- LUDWIG, G.D., KYLE, G.C., BLANCO, M. DE: "Tertiary" hyperparathyroidism induced by osteomalacia resulting from phosphorus depletion. *Amer. J. Med.* **43**, 136 (1967).
- LUTWAK, L., WHEDON, G.D., LACHANCE, P.A., REID, J.M., LIPSCOMB, H.S.: Mineral, electrolyte and nitrogen balance studies of the Gemini-VII fourteen-day orbital space flight. *J. clin. Endocr.* **29**, 1140 (1969).
- MAUTALEN, C.A.: Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion. *J. Lab. clin. Med.* **75**, 11 (1970).
- MERZ, W.A., SCHENK, R.K.: A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone. *Acta anat. (Basel)*, in press (1970).
- MORGAN, D.B., PATERSON, C.R., WOODS, C.G., PULVERTAFT, C.N., FOURMAN, P.: Search for osteomalacia in 1228 patients after gastrectomy and after operations on the stomach. *Lancet* **1965II**, 1085.
- PULVERTAFT, C.N., FOURMAN, P.: Effects of age on the loss of bone after gastric surgery. *Lancet* **1966II**, 772.
- MÜLLER, J., SCHENK, R.: Knochenstruktur und Knochenumbau. *Med. Mitt. (Melsungen)* **40**, 45 (1966).
- MUNCK, O.: Osteoporosis and malabsorption of calcium. Successful treatment with large doses of vitamin D in a 24 year old woman with too little calcified bone without osteoid tissue. *Acta orthop. scand.* **33**, 407 (1963).
- NADARAJAH, A., HARTOG, M., REDFERN, B., THALASSINOS, N., WRIGHT, A.D., JOPLIN, G.F., FRASER, T.R.: Calcium metabolism in acromegaly. *Brit. med. J.* **1968II**, 797.
- NAGENT DE DEUXCHAINES, C., KRANE, S.M.: The treatment of adult phosphate diabetes and Fanconi syndrome with neutral sodium phosphate. *Amer. J. Med.* **43**, 508 (1967).
- PAK, C.Y.C., ZISMAN, E., EVENS, R., JOWSEY, J., DELEA, C.S., BARTTER, F.C.: The treatment of osteoporosis with calcium infusion. *Amer. J. Med.* **47**, 7 (1969).
- PECK, W.A., BRANDT, J., MILLER, I.: Hydrocortisone-induced inhibition of protein synthesis and uridine incorporation in isolated bone cells. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **57**, 1599 (1967).
- PECK, W.A., ZIPKIN, I., WHEDON, G.D.: Fluoride inhibition of bone collagen synthesis. *Clin. Res.* **13**, 330 (1965).
- PHANG, M.J.: Multicompartmental analysis: Calcium metabolism. *Ann. intern. Med.* **68**, 435 (1968).
- POSNER, A.S.: Relationship between diet and bone mineral ultrastructure. *Fed. Proc.* **26**, 1717 (1967).
- RAMSER, J.R., FROST, H.M., FRAME, B., ARNSTEIN, A.R., SMITH, R.: Tetracycline-based studies of bone dynamics in rib of six cases of osteomalacia. *Clin. Orthop.* **46**, 219 (1966).
- RASMUSSEN, H., NAGATA, N., FEINBLATT, J., FAST, D.: Parathyroid hormone, membranes, ions, and enzymes. In: Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin), p. 299. Amsterdam: Excerpta medica 1968.
- RICH, C., ENSINCK, J., IVANOVICH, P.: The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. *J. clin. Invest.* **43**, 545 (1964).
- RIGGS, B.L., JOWSEY, J., KELLY, P.J., JONES, J.D., MAHER, F.T.: Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis. *J. clin. Invest.* **48**, 1065 (1969).
- ROBICHON, J., GERMAIN, J.P.: Pathogenesis of osteogenesis imperfecta. *Canad. med. Ass. J.* **20**, 975 (1968).
- SCHWARTZ, E., PANARILLO, V.A., SAEEL, J.: Radioactive calcium kinetics during high calcium intake in osteoporosis. *J. clin. Invest.* **44**, 1547 (1965).
- SIMMONS, D.J.: Collagen formation and enchondral ossification in oestrogen treated mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **121**, 1165 (1966).
- SMITH, D.A., NORDIN, B.E.C.: The relation between calcium balance and hydroxyproline excretion in osteoporosis. *Proc. roy. Soc. Med.* **57**, 868 (1964).
- SPENCER, H., MENCZEL, J., LEWIN, J., SAMACHSON, J.: Absorption of calcium in osteoporosis. *Amer. J. Med.* **37**, 223 (1964).
- STANBURY, S.W., LUMB, G.A.: Parathyroid function in chronic renal failure. *Quart. J. Med.* **35**, 1 (1966).
- STEENBOCK, H., HERTING, D.C.: Vitamin D and growth. *J. Nutr.* **57**, 449 (1955).
- STERN, P.H.: Inhibition by steroids of parathyroid hormone induced Ca^{45} release from embryonic rat bone in vitro. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **168**, 211 (1969).
- SZEGNENDERA, J., MADAJEWICZ, S.: Calcium metabolism after castration. *Lancet* **1967II**, 1081.
- TOMPSON, G.R., NEALE, G., WATTS, J.M., BOOTH, C.C.: Detection of vitamin D deficiency after partial gastrectomy. *Lancet* **1966I**, 623.
- TROTTER, M., BROMAN, G.E., PETERSON, R.R.: Densities of bones of white and negro skeletons. *J. Bone Jt Surg.* **A 42**, 50 (1960).
- VILI ANUEVA, A., FROST, H., ILNICKI, L., FRAME, B., SMITH, R., ARNSTEIN, R.: Cortical bone dynamics measured by means of tetracycline labeling in 21 cases of osteoporosis. *J. Lab. clin. Med.* **68**, 599 (1966).
- WHEDON, D.G.: Osteoporosis. In: Clinical endocrinology, vol. 2, p. 349 (ASTWOOD, E.B., CASSIDY, C.E., eds.). New York: Grune & Stratton 1968.
- YENDT, E.R., CONNOR, T.B., HOWARD, J.E.: Studies on the mode of action of citrate therapy in rickets. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **96**, 101 (1955).

Regulation des Calcium- und des Phosphatstoffwechsels

Das Parathormon

- ARNAUD, C.D., TENENHOUSE, A.M., RASMUSSEN, H.: Parathyroid hormone. *Ann. Rev. Physiol.* **29**, 349 (1967).
- TSAO, H.S., LITLEDIKE, D.: Radioimmunoassay of human parathyroid hormone in serum. *J. clin. Invest.*, im Druck (1971).
- AU, W.Y., RAISZ, L.G.: Restoration of parathyroid responsiveness in vitamin-D deficient rats by parenteral calcium or dietary lactose. *J. clin. Invest.* **46**, 1572 (1967).

- AURBACH, G.D.: Isolation of parathyroid hormone after extraction with phenol. *J. biol. Chem.* **234**, 3179 (1959).
- POTTS, J.T., JR.: Parathyroid hormone. *Amer. J. Med.* **42**, 1 (1967).
- BARNICOT, N.A.: Local action of parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. *J. Anat. (Lond.)* **82**, 233 (1948).
- BARRERAS, R.F.: Acid secretion after calcium carbonate in patients with duodenal ulcer. *New Engl. J. Med.* **282**, 1402 (1970).
- DONALDSON, R.M., JR.: Calcium in gastric hypersecretion, parathyroid adenoma and peptic ulcer. *New Engl. J. Med.* **276**, 1122 (1967).
- BASSETT, C.A.L.: Electro-mechanical factors regulating bone architecture. In: *Calcified tissues 1965* (FLEISCH, H., BLACKWOOD, H.J.J., OWEN, M., eds.), p. 78. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- BÉLANGER, L.F., MIGICOWSKY, B.B.: Histochemical evidence of proteolysis in bone: The influence of parathyroid hormone. *J. Histochem. Cytochem.* **11**, 374 (1963).
- RASMUSSEN, H.: Inhibition of osteocytic osteolysis by calcitonin and some anti-growth factors. In: *Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)*, p. 156. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- BERSON, S.A., YALOW, R.S.: Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma. *Science* **154**, 907 (1966).
- — — — — Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. *J. clin. Endocr.* **28**, 1037 (1968).
- BINSWANGER, U., FISCHER, J.A., MERZ, W., SCHENK, R., MAYOR, G., UEHLINGER, E.: Thyrocalcitonin und primärer Hyperparathyroidismus. *Analyse knochenbiopischer Befunde*. 14. Symposium Endokrinologie, 1968, S. 95.
- BORLE, A.B.: Kinetic analyses of calcium movements in cell cultures. III. Effect of calcium and parathyroid hormone in kidney cells. *J. gen. Physiol.* **55**, 163 (1970).
- BRONNER, F., AUBERT, J.P.: Bone metabolism and regulation of blood calcium levels in rats. *Amer. J. Physiol.* **209**, 887 (1965).
- BUCKLE, R.M., CARE, A.D., COOPER, C.W., GITELMAN, H.J.: The influence of plasma magnesium concentration on parathyroid hormone secretion. *J. Endocr.* **42**, 529 (1968).
- CARE, A.D., SHERWOOD, L.M., POTTS, J.T., JR., AURBACH, G.D.: Perfusion of the isolated parathyroid gland of the goat and sheep. *Nature (Lond.)* **209**, 55 (1966).
- CHASE, L.R., AURBACH, G.D.: Renal adenyl cyclase: Anatomically separate sites for parathyroid hormone and vasopressin. *Science* **159**, 545 (1968).
- — — The effect of parathyroid hormone on the concentration of adenosine 3',5'-monophosphate in skeletal tissue in vitro. *J. biol. Chem.* **245**, 1520 (1970).
- COHN, D.V., GRIFFITH, F.D.: The influence of parathyroid extract on oxydative and decarboxylative pathways in bone. In: *The parathyroid glands*, eds. GAILLARD, P.J., TALMAGE, R.V., BUDY, A.M., p. 231. Chicago: Univ. of Chicago Press 1965.
- DAVIS, R., TALMAGE, R.V.: Evidence for liver inactivation of parathyroid hormone. *Endocrinology* **66**, 312 (1960).
- DOTY, S.B., SCHOFIELD, B.H., ROBINSON, R.A.: The electron-microscopic identification of acidphosphatase in bone cells following parathyroid extract or thyrocalcitonin administration. In: *Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)*, p. 469. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- YATES, C.W., LOTZ, W.E., KISECLESK, W., TALMAGE, R.V.: Effect of short term alpha irradiation on parathyroid activity and osteoclast numbers. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **119**, 77 (1965).
- EGAWA, J., NEUMAN, W.F.: Effect of parathyroid extract in the metabolism of radioactive phosphate in kidney. *Endocrinology* **74**, 90 (1964).
- ELIEL, L.P., CHANES, R., HAWRYLKO, J.: Urinary excretion of parathyroid hormone in man. *J. clin. Endocr.* **25**, 445 (1965).
- EPSTEIN, F.H., BECK, D., CARONE, F.A., LEVITIN, H., MANI-TIUS, A.: Changes in renal concentrating ability produced by parathyroid extract. *J. clin. Invest.* **38**, 1214 (1959).
- FEINBLATT, J., BÉLANGER, L.F., RASMUSSEN, H.: Effect of phosphate infusion on bone metabolism and parathyroid hormone action. *Amer. J. Physiol.* **218**, 1624 (1970).
- FELL, H.B., DINGLE, J.T., WEBB, M.: Studies on the mode of action of excess vitamin A. 4. The specificity of the effect on embryonic chick-limb cartilage in culture and in isolated rat liver lysosomes. *Biochem. J.* **83**, 63 (1962).
- FISCHER, J.A.: Die Wirkungsweise des Parathormons. *Schweiz. med. Wschr.* **96**, 273, 321 (1966).
- BINSWANGER, U., SCHENK, R.K., MERZ, W.: Histological observations on bone in intestinal malabsorption and vitamin D deficiency. *Horm. Metab. Res.* **2**, 110 (1970).
- — — KISTLER, H.J.: Normocalcemic secondary hyperparathyroidism in malabsorption. *Helv. med. Acta* **35**, 30 (1969).
- FLANAGAN, B., NICHOLS, E., JR.: Metabolic studies of human bone in vitro: 11. Changes in hyperparathyroidism. *J. clin. Invest.* **44**, 1795 (1965).
- NICHOLS, G., JR.: Bone matrix turnover and balance in vitro. I. The effects of parathyroid hormone and thyrocalcitonin. *J. clin. Invest.* **48**, 595 (1969).
- FLEISCH, H., MAERKI, J., RUSSELL, R.G.G.: Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **122**, 317 (1966).
- RUSSELL, R.G.G.: Pyrophosphate, polyphosphates and calcium homeostasis. In: *Encyclopedia of pharmacology* (H. RASMUSSEN, ed.), New York: Pergamon Press 1970.
- FORLAND, M., STRENDJARD, N.M., PALOYAN, E., COX, A.: Bone density studies in primary hyperparathyroidism. *Arch. intern. Med.* **122**, 236 (1968).
- FOURMAN, P.: Parathyroids and tubular function. *Mem. Soc. Endocr.* **13**, 133 (1963).
- GAILLARD, P.J.: Parathyroid and bone in tissue culture. In: *The parathyroids* (GREEP, R.O., TALMAGE, R.V., eds.), Springfield: Ch. C. Thomas 1961.
- Protein metabolism and the effect of parathyroid hormone on bone. *Tex. Rep. Biol. Med.* **23**, Suppl. 1, 254 (1965a).
- Observations on the effect of parathyroid products on explanted mouse limb-bone rudiments. In: *The parathyroid glands* (GAILLARD, P.J., TALMAGE, R.V., BUDY, A.M., eds.), p. 145. Chicago: The Univ. of Chicago Press 1965b.
- GILL, J.R., JR., BELL, N.H., BARTTER, F.C.: Effect of parathyroid extract on magnesium excretion in man. *J. appl. Physiol.* **22**, 136 (1967).
- GITELMAN, H.J., KUKULI, S., WELT, L.G.: The influence of the parathyroid glands on the hypercalcemia of experimental magnesium depletion in the rat. *J. clin. Invest.* **47**, 118 (1968).
- GOLDBERG, M.F., TASHJIAN, A.H., ORDER, S.E., DAMMIN, G.J.: Renal adenocarcinoma containing a parathyroid hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia. *Amer. J. Med.* **36**, 805 (1964).
- HALVER, B.: The tubular transport of glucose as a measure of parathyroid function. *Acta med. scand.* **181**, 209 (1967).
- HAMILTON, J.W., DELUT, A.C., COHN, D.V.: The effect of parathyroid hormone in vivo on the labeling of the nuclear ribonuclein acid from the intestinal mucosa and liver of vitamin D deficient and normal chicks. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **155**, 311 (1968).
- HARRISON, H.C., HARRISON, H.E., PARK, E.A.: Vitamin D and citrate metabolism. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **96**, 768 (1957).
- HEERSCHE, J.N.M.: Metabolism of bone in tissue culture: the effect of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on the process of bone demineralisation. *Proc. kon. ned. Akad. Wet.* **C72**, in press (1969).

- HEKELMAN, J. W.: Bone metabolism and the action of parathyroid extract. Thesis. Leiden (1963).
- HERRMANN-ERLEE, M. P. M.: The in vitro effect of parathyroid extract on the amount of NADP in embryonic mouse calvaria. *Biochem. biophys. Res. Commun.* **23**, 1 (1966).
- KEISER, H. R., GILL, J. R., SJOERDSMA, A., BARTTER, F. C.: Relation between urinary hydroxyproline and parathyroid function. *J. clin. Invest.* **43**, 1073 (1964).
- KYLE, L. H., CANARY, J. J., MINTZ, D. H., LEON, A. DE: Inhibitory effects of induced hypercalcemia on secretion of parathyroid hormone. *J. clin. Endocr.* **22**, 52 (1962).
- LAMBERT, P. P., CORVILAIN, J.: Site of action of parathyroid hormone and role of growth hormone in phosphate excretion. *Mem. Soc. Endocr.* **13**, 139 (1963).
- LEE, J. B., TASHJIAN, A. H., JR., STREETO, J. M., FRANTZ, A. G.: Familial pseudohypoparathyroidism. *New Engl. J. Med.* **279**, 1179 (1968).
- MACINTYRE, I., BOSS, S., TROUGHTON, V. A.: Parathyroid hormone and magnesium homeostasis. *Nature (Lond.)* **198**, 1058 (1963).
- MARTIN, T. J., MELICK, R. A., LUISE, M. DE: Metabolism of parathyroid hormone. *Biochem. J.* **111**, 509 (1969).
- MASSRY, S. G., COBURN, J. W., KLEEMAN, C. R.: Renal handling of magnesium in the dog. *Amer. J. Physiol.* **216**, 1460 (1969).
- MCDONALD, J. E., MAMOLA, N., HENNEMAN, P. H.: Urinary hydroxyproline as an index of bone resorption. *Clin. Res.* **13**, 329 (1965).
- MELICK, R. A., GILL, J. R., JR., BERSON, S. A., YALOW, R. S., BARTTER, F. C., POTTS, J. T., JR., AURBACH, G. D.: Antibodies and clinical resistance to parathyroid hormone. *New Engl. J. Med.* **276**, 144 (1967).
- MARTIN, T. J.: Parathyroid hormone metabolism in man: effect of nephrectomy. *Clin. Sci.* **37**, 667 (1969).
- MUNSON, P. L.: Studies on the role of parathyroids in calcium and phosphate metabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **60**, 776 (1955).
- MURPHY, D. L.: Hypercalcemia and gastric secretion in man. *J. appl. Physiol.* **21**, 1607 (1966).
- NAGATA, N., RASMUSSEN, H.: Parathyroid hormone, 3',5'-AMP, Ca^{++} , and renal gluconeogenesis. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **65**, 368 (1970).
- NEUMAN, W. F., NEUMAN, M. W.: The chemical dynamics of bone mineral. Chicago: Univ. of Chicago Press 1958.
- NICHOLSON, T. F.: The mode and site of the renal action of parathyroid extract in the dog. *Canad. J. Biochem.* **37**, 113 (1959).
- ORIMO, H., FUJITA, T., MORII, H., NAKAO, K.: Inactivation in vitro of parathyroid extract activity in kidney slices. *Endocrinology* **76**, 255 (1965).
- O'RIORDAN, J. L. H., AURBACH, G. D., POTTS, J. T., JR.: Ann. Meeting Endocrine Soc. Chicago (Ill.), Abstr. 84 (1966).
- OWEN, M., BINGHAM, P. J.: The effect of parathyroid extract on RNA synthesis in osteogenic cells in vivo. In: Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin), p. 216. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- PARK, H. Z., TALMAGE, R. V.: Comparison of the effects of calcium and endogenous parathyroid hormone on RNA synthesis in rat bone. In: Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin), p. 203. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- POTTS, J. T., JR., AURBACH, G. D., SHERWOOD, L. M., SANDOVAL, A.: Structural basis of biological and immunological activity of parathyroid hormone. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **54**, 1743 (1965).
- KEUTMANN, H. T., NIALL, H., DEFTOS, L., BREWER, H. B., JR., AURBACH, G. D.: Covalent structure of bovine parathyroid hormone in relation to biological and immunological activity. In: Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin), p. 44. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- PULLMAN, T. N., LAVENDER, A. R., AHO, J., RASMUSSEN, H.: Direct renal action of a purified parathyroid extract. *Endocrinology* **67**, 570 (1960).
- RAISZ, L. G.: Bone resorption in tissue culture. Factors influencing the response to parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* **44**, 103 (1965b).
- Parathyroid gland metabolism. *Arch. intern. Med.* **124**, 389 (1969).
- AU, W. Y., STERN, P. H.: Regulation of parathyroid activity. In: The parathyroid glands (GAILLARD, P. J., TALMAGE, R. V., BUDY, A. M., eds.). Chicago: Chicago Univ. Press 1965a.
- RASMUSSEN, H.: Parathyroid hormone. *Amer. J. Med.* **30**, 112 (1961).
- Mitochondrial ion transport: mechanism and physiological significance. *Fed. Proc.* **25**, 903 (1966).
- ARNAUD, C., HAWKER, C.: Actinomycin D and the response to parathyroid hormone. *Science* **144**, 1019 (1964a).
- CRAIG, L. C.: Purification of parathyroid hormone by use of counter-current distribution. *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5003 (1959).
- DELUCA, H. F.: Calcium homeostasis. *Ergebn. Physiol.* **53**, 108 (1963a).
- ARNAUD, C., HAWKER, C., STEDINGK, M.: The relationship between vitamin D and parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* **42**, 1940 (1963b).
- FEINBLATT, J., NAGATA, N., PECHET, M.: Effect of ions upon bone cell function. *Fed. Proc.* **29**, 1190 (1970).
- PECHET, M., FAST, D.: Effect of dibutyl cyclic adenosine 3',5'-monophosphate, theophylline, and other nucleotides upon calcium and phosphate metabolism. *J. clin. Invest.* **47**, 1843 (1968).
- SHIRASU, H., OGATA, E., HAWKER, C.: Parathyroid hormone and mitochondrial metabolism. *J. biol. Chem.* **242**, 4669 (1967a).
- SZE, Y. L., YOUNG, R.: Further studies on the isolation and characterisation of parathyroid hormone. *J. biol. Chem.* **239**, 2852 (1964b).
- TENENHOUSE, A.: Thyrocalcitonin, osteoporosis and osteolysis. *Amer. J. Med.* **43**, 711 (1967b).
- REISS, E., CANTERBURY, J. M.: A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **128**, 501 (1968a).
- Application of radioimmunoassay to differentiation of adenoma and hyperplasia and to preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *New Engl. J. Med.* **280**, 1381 (1969).
- BRYAUT, L. M., SIMON, A. B.: Parathyroid function in sarcoidosis. 3rd Int. Congr. Endocr. Mexico City (abstracts), p. 89 (1968b).
- REYNOLDS, J. J.: Inhibition of calcitonin of bone resorption induced in vitro by Vitamin A. *Proc. roy. Soc. B* **170**, 61 (1968).
- RIGGS, B. L., KELLY, P., JOWSEY, J., KEATING, F. R., JR.: Skeletal alterations in hypoparathyroidism: determination of bone formation resorption and morphologic changes by microradiography. *J. clin. Endocr.* **25**, 777 (1965).
- ROSENBAUM, J. L., RAMIREZ, O., SAMUELS, S., BREST, A. N., MOYER, J. H.: Effect of sudden blood calcium depletion on phosphorus excretion. *Endocrinology* **74**, 266 (1964).
- RUSSELL, R. G. G., CASEY, P. A., BISAZ, S., FLEISCH, H.: Further studies on the role of pyrophosphate in mineralized tissues and on the function of phosphates. In: Les tissus calcifiés, p. 65. Paris: Soc. d'Ed. d'Enseignement sup., Bordeaux 1968a.
- FLEISCH, H.: Stimulation of phosphate excretion by renal arterial infusion of 3',5'-AMP (cyclic AMP). — A possible mechanism of action of parathyroid hormone. *Calc. Tiss. Res.* **2**, Suppl. 54 (1968b).
- SCHMID, J. R., LABHART, A., ROSSIER, P. H.: Relationship of multiple endocrine adenomas to the syndrome of ulcerogenic islet cell adenomas (Zollinger-Ellison). *Amer. J. Med.* **31**, 343 (1961).

- SHERWOOD, L. M., HERRMAN, I., BASSET, C. W.: Parathyroid hormone secretion in vitro: regulation by calcium and magnesium ions. *Nature (Lond.)* **225**, 1056 (1970).
- CLUXTON, D. R.: Abnormal secretion of parathyroid hormone in tertiary hyperparathyroidism. *Clin. Res.* **16**, 275 (1968b).
- MAYER, G. P., RAMBERG, C. F., JR., KRONFELD, D. S., AURBACH, G. D., POTTS, J. T., JR.: Regulation of parathyroid hormone secretion. *Endocrinology* **83**, 1043 (1968a).
- O'RIORDAN, J. L. H., AURBACH, G. D., POTTS, J. T., JR.: Production of parathyroid hormone by nonparathyroid tumors. *J. clin. Endocr.* **27**, 140 (1967).
- POTTS, J. T., JR., CARE, A. D., MAYER, G. P., AURBACH, G. D.: Evaluation by radioimmunoassay of factors controlling the secretion of parathyroid hormone. *Nature (Lond.)* **209**, 52 (1966).
- SIEGMUND, P., BAUDITZ, W.: Die Wirkung von Azetazolamid (Diamox) auf den Anstieg der Plasma Calciumwerte nach Parathormon. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **251**, 288 (1965).
- SUSI, F. R., GOLDBABER, P., JENNINGS, J. M.: Histochemical and biochemical study of acid phosphatase in resorbing bone in culture. *Amer. J. Physiol.* **211**, 959 (1966).
- TALMAGE, R. V., DOTY, S. B., COOPER, C. W., YATES, C., NEUENSCHWANDER, J.: Cytological and biochemical changes resulting from fluctuations in endogenous parathyroid hormone levels. In: *The parathyroid glands* (GAILLARD, P. J., TALMAGE, R. V., BUDY, A. M., eds.), p. 107. Chicago: Univ. of Chicago Press 1965.
- TENENHOUSE, A., MEIER, R., RASMUSSEN, H.: Parathyroid hormone and bone mobilisation in vitro. *J. biol. Chem.* **241**, 1314 (1966).
- TRUDEAU, W. L., MCGUIGAN, J. E.: Effects of calcium on serum gastric levels in the Zollinger-Ellison syndrome. *New Engl. J. Med.* **281**, 862 (1969).
- VAES, G.: La résorption osseuse et l'hormone parathyroïdienne. *Bruxelles: Visscher* 1967.
- WALKER, D. G., LAPIERE, C. M., GROSS, J.: A collagenolytic factor in rat bone promoted by parathyroid extract. *Biochem. biophys. Res. Commun.* **15**, 397 (1964).
- WEBSTER, G. D., MANN, J. B., HILLS, A. G.: The effect of phosphate infusions upon renal phosphate clearance in man. Evidence for tubular phosphate secretion. *Metabolism* **16**, 797 (1967).
- WHITEHEAD, R. G., WERDMANN, S. M.: The effect of parathormon on the uptake of ^{32}P into adenosine triphosphate and bone salt in kittens. *Biochem. J.* **71**, 312 (1959).
- WINTER, M., MORAVA, E., SIMON, G., SÓS, J.: The role of the parathyroid glands in the absorption of calcium from the small intestine. *J. Endocr.* **47**, 65 (1970).
- YOUNG, R. W.: *Spezialisierung von bone cells. Bone biodynamics* (H. M. FROST, ed.). Boston: Little, Brown 1964.
- ZOLLINGER, R. M., ELLISON, E. H.: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.* **142**, 709 (1955).
- BELL, N. H.: Effects of glucagon, dibutyryl cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, and theophylline on calcitonin secretion in vitro. *J. clin. Invest.* **49**, 1368 (1970).
- BIJOVET, O. L. M., SLUYS VEER, J. VAN DER, JANSEN, A. P.: Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis, or hypercalcemia. *Lancet* **1968I**, 876.
- BINSWANGER, U., FISCHER, J. A., MERZ, W., SCHENK, R., MAYOR, G., UEHLINGER, E.: Thyreocalcitonin und primärer Hyperparathyreoidismus. Analyse knochenbiopischer Befunde. 14. Symposium Endokrinologie (1968), S. 95.
- BROWN, O. M., DENT, P. B., PEREY, D.: Role of calcitonin in early bone formation. *J. Lab. clin. Med.* **72**, 860 (1968).
- BUSSOLATTI, G., PEARSE, A. G. E.: Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of pig and dog. *J. Endocr.* **37**, 205 (1967).
- CAMERON, D. A.: Fine structure and function in thyroid "C" cells and parathyroid cells. In: *Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)*, p. 437. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- CARE, A. D., BATES, R. F. M., GITELMAN, H. J.: The role of glucagon in the release of thyrocalcitonin. *J. Endocr.* **43** (1969).
- COOPER, C. W., DUNCAN, T., ORIMO, H.: A study of thyrocalcitonin secretion by direct measurements of in vivo secretion rates in pigs. *Endocrinology* **83**, 161 (1968).
- SHERWOOD, L. M., POTTS, J. T., JR., AURBACH, G. D.: Perfusion of isolated parathyroid gland of the goat and sheep. *Nature (Lond.)* **209**, 55 (1966).
- CARVALHEIRA, A. F., PEARSE, A. G. E.: Cytochemical evidence for the ultimobranchial origin of the "C" cells in rodent thyroid. In: *Calcitonin*, p. 122. London: Heinemann 1968.
- CLARK, J. D., KENNY, A. D.: Hog thyrocalcitonin in the dog: urinary calcium, phosphorus, magnesium, and sodium responses. *Endocrinology* **84**, 1199 (1969b).
- CLARK, M. B., BOYD, G. W., BYFIELD, P. G. H., FOSTER, G. V.: A radioimmunoassay for human calcitonin-M. *Lancet* **1969aII**, 74.
- COPP, D. H., CAMERON, E. C., CHENEY, B. A., DAVIDSON, A. G. F., HENZE, K. G.: Evidence for calcitonin. — A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* **70**, 638 (1962).
- KUCZERPA, A. V.: Effect of age and growth on the response to thyrocalcitonin in the rat. In: *Les tissus calcifiés*, p. 167. Paris: Soc. d'Ed. d'Enseignement sup. (1968).
- CUNLIFFE, W. J., BLACK, M. M., HALL, R., JOHNSTON, J. D. A., HUDGSON, P., SHUSTER, S., GUDMUNDSSON, T. V., JOPLIN, G. F., WILLIAMS, E. D., WOODHOUSE, N. J. Y., GALANTE, L., MACINTYRE, I.: A calcitonin-secreting thyroid carcinoma. *Lancet* **1968II**, 63.
- EVANSON, J. M., GARNER, A., HOLMES, A. M., LUMB, G. A., STANBURY, S. W.: Interrelations between thyrocalcitonin and parathyroid hormone in rats. *Clin. Sci.* **32**, 271 (1967).
- FISCHER, J. A., BINSWANGER, U., FREY-WETTSTEIN, M.: "Hypoparathyroidism", hyperostosis, normophosphatemia and thyrocalcitonin. *Acta endocr. (Kbh.)* **55**, 562 (1967).
- FOSTER, G. V., BAGHDIAZ, A., KUMAR, M. A., SLACK, E., SOLIMAN, H. A., MACINTYRE, I.: Thyroid origin of calcitonin. *Nature (Lond.)* **202**, 1303 (1964).
- DOYLE, F. H., BORDIER, P., MATRAJT, H.: Effect of thyrocalcitonin on bone. *Lancet* **1966II**, 1428 (a).
- JOPLIN, G. F., MACINTYRE, I., MELVIN, K. E. M., SLACK, E.: Effect of thyrocalcitonin in man. *Lancet* **1966I**, 107 (b).
- FRIEDMAN, J., AU, W. Y. W., RAISZ, L. G.: Responses of fetal bone to thyrocalcitonin in tissue culture. *Endocrinology* **82**, 149 (1968).
- GALANTE, L., GUDMUNDSSON, T. V., MATTHEWS, E. T., TSE, A., WILLIAMS, E. D., WOODHOUSE, N. J. Y., MACINTYRE, I.: Thymic and parathyroid origin of calcitonin in man. *Lancet* **1968II**, 537.

Das Calcitonin (Thyreocalcitonin)

- ALIAPOLIOS, M. A., GOLDBABER, F., MUNSON, P. L.: Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. *Science* **151**, 330 (1966).
- ARDAILLOU, R., VUAGNAT, P., MILHAUD, G., RICHET, G.: Effets de la thyrocalcitonine sur l'excretion rénale des phosphates, du calcium et des ions H^+ chez l'homme. *Nephron* **4**, 298 (1967).
- ARNAUD, C. D., TSAO, H. S., LITLEDIKE, T.: Calcium homeostasis, parathyroid hormone, and calcitonin. *Proc. Mayo Clin.* **45**, 125 (1970).
- AVIOLI, L. V., BIRGE, S. J., SCOTT, S., SHIEBER, W.: The role of the thyroid gland during glucagon-induced hypocalcemia in the dog. *Amer. J. Physiol.* **216**, 939 (1969).

- GITTES, R. F., TOVERUD, S. U., COOPER, C. W.: Effects of hypercalcemia on the thyrocalcitonin content of rat thyroid glands. *Endocrinology* **82**, 83 (1968).
- GRAY, T. K., MUNSON, P. L.: Thyrocalcitonin: evidence for physiological function. *Science* **166**, 512 (1969).
- GUDMUNDSSON, T. V., MACINTYRE, I., SOLIMAN, H. A.: The isolation of thyrocalcitonin and a study of its effects in the rat. *Proc. roy. Soc. B* **164**, 460 (1966).
- WOODHOUSE, N. J. Y., OSATO, T. D., GALANTE, L., MATTHEWS, E. W., MACINTYRE, I., KENNY, A. D., WIGGINS, R. C.: Plasmacalcitonin in man. *Lancet* **1969**, 443.
- GUTTMANN, ST., PLESS, J., SANDRIN, E., JAQUENOD, P.-A., POSSENT, H., WILLEMS, H.: Synthese des Thyrocalcitonins. *Helv. chim. Acta* **51**, 1155 (1968).
- HAAS, H. G., DAMBACHER, M. A.: Thyrocalcitonin in man. *Helv. med. Acta* **34**, 327 (1968).
- HACHMEISTER, U., BÖNICKE, J., LENKE, M., KRACHT, J.: Die C-Zellen der Rattenschilddrüse bei Hyper- und Hypocalcämie. 13. Symp. Endokrinologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.
- HARRISON, H. C., HARRISON, H. E., PARK, E. A.: Vitamin D and citrate metabolism. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **96**, 768 (1957).
- HIRSCH, P. F.: Enhancement of hypocalcemic activity of thyrocalcitonin by inorganic phosphate. In: *Calcitonin* 1967, p. 11. London: Heinemann 1968.
- GAUTHIER, G. F., MUNSON, P. L.: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology* **73**, 244 (1963).
- KAPLAN, E. L., ARNAUD, C. D., HILL, B. J., PESKIN, G. W.: Adrenal medullary calcitonin-like factor: a key to multiple endocrine neoplasia, type 2? *Surgery* **68**, 146 (1970).
- KENNY, A. D., HEISKELL, C. A.: Effect of crude thyrocalcitonin on calcium and phosphorus metabolism in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **120**, 269 (1965).
- KEUTMANN, H., PARSONS, J. A., POTTS, J. T., JR., SCHLUETER, R. J.: Isolation and chemical properties of two calcitonins from salmon ultimobranchial glands. *J. biol. Chem.* **245**, 1491 (1970).
- KLEIN, D. C., TALMAGE, R. V.: Thyrocalcitonin suppression of hydroxyproline release from bone. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **127**, 95 (1968).
- KOHLER, H. F., PECHET, M. M.: The inhibition of bone resorption by thyrocalcitonin. *J. clin. Invest.* **45**, 1033 (1966).
- LEE, M. R., DEFTOS, L. J., POTTS, J. T., JR.: Control of secretion of thyrocalcitonin in the rabbit as evaluated by immunoassay. *Endocrinology* **84**, 36 (1969).
- TASHJIAN, A. H., JR., STREETO, J. M., FRANTZ, A. G.: Familial pseudohypoparathyroidism. *New Engl. J. Med.* **279**, 1179 (1968).
- MACINTYRE, I.: Calcitonin: A general review. *Calc. Tiss. Res.* **1**, 173 (1967).
- MARTIN, T. J., ROBINSON, C. J., MACINTYRE, I.: The mode of action of thyrocalcitonin. *Lancet* **1966**, 900.
- MAZZUOLI, G. F., TERRENATO, L., COEN, G.: Calcium homeostasis in hypothyroidism and hypoparathyroidism evaluated by means of calcium infusion. 4th European Symposium on calcified tissues, p. 71. Amsterdam: Excerpta Medica 1966.
- MILHAUD, G., MOUKHTAR, M. S.: Hypophysectomie et thyrocalcitonine. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **260**, 3179 (1965).
- NEHER, R., RINIKER, B., RITTEL, W., ZUBER, H.: Menschliches Calcitonin. Struktur von Calcitonin M und D. *Helv. chim. Acta* **51**, 1900 (1968).
- PARSONS, J. A., ROBINSON, C. J.: The effect of thyrocalcitonin on isolated perfused bone. In: *Calcitonin* 1967, p. 256. London: Heinemann 1968.
- PEARSE, A. G. E.: The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. *Proc. roy. Soc. B* **164**, 478 (1966).
- RAISZ, L. G., AU, W. Y., FRIEDMAN, J., NIEMANN, I.: Thyrocalcitonin and bone resorption. *Amer. J. Med.* **43**, 684 (1967).
- RASMUSSEN, H., ANAST, C., ARNAUD, C.: Thyrocalcitonin, EGTA, and urinary electrolyte excretion. *J. clin. Invest.* **46**, 746 (1967).
- RITTEL, W., BRUGGER, M., KAMBER, B., RINIKER, B., SIEBER, P.: Die Synthese des α -Thyrocalcitonins. *Helv. chim. Acta* **51**, 924 (1968).
- ROBINSON, C. J., MARTIN, T. J., MATTHEWS, E. W., MACINTYRE, I.: Mode of action of thyrocalcitonin. *J. Endocr.* **39**, 71 (1967).
- MATTHEWS, E. W., MACINTYRE, I.: The effect of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on the intestinal absorption of calcium and magnesium. In: *Les tissus calcifiés*, p. 279. Paris: Soc. d'Ed. d'Enseignement sup. (1968).
- SIEBER, P., BRUGGER, M., KAMBER, B., RINIKER, B., RITTEL, W.: Menschliches Calcitonin. Die Synthese von Calcitonin M. *Helv. chim. Acta* **51**, 2057 (1968).
- SINGER, F. R., WOODHOUSE, N. J. Y., PARKINSON, D. K., JOPLIN, D. F.: Some acute effects of administered porcine calcitonin in man. *Clin. Sci.* **37**, 181 (1969).
- STURTRIDGE, W. C., KUMAR, M. A.: Assay of calcitonin in human plasma. *Lancet* **1968**, 725.
- TALMAGE, R. V., NEUENSCHWANDER, J., KRAINTZ, L.: Evidence for the existence of thyrocalcitonin in the rat. *Endocrinology* **76**, 107 (1965).
- TASHJIAN, A. H., JR.: Immunoassay of thyrocalcitonin. I. The method and its serological specificity. *Endocrinology* **84**, 140 (1969).
- MELVIN, K. E. W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *New Engl. J. Med.* **279**, 279 (1968).
- WALKER, D. G.: Counteraction to parathyroid extract in osteopetrotic mice as revealed in the plasma calcium level and ability to incorporate H-proline into bone. *Endocrinology* **79**, 836 (1966).
- WALLACH, S., BELLAVIA, J. V., SCHORR, J.: Tissue distribution of electrolytes, ^{45}Ca and ^{28}Mg in experimental hyper- and hypoparathyroidism. *Endocrinology* **78**, 16 (1966).
- WHITE, E., AHMANN, T. M.: Calcitonin activity in hereditary osteopetrosis. *J. clin. Invest.* **44**, 1111 (1965).
- WILLIAMS, G. A., HATGIS, G. K., GALLOWAY, W. B., HENDERSON, W. J.: Evidence for thyrocalcitonin in man. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **122**, 1273 (1966).

Das Vitamin D

- ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E. C., JR.: The parathyroid glands and metabolic bone diseases. Baltimore: Williams & Wilkins 1948.
- AVIOLI, L. V., BIRGE, S. J., LEE, S. W.: Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J. clin. Endocr.* **28**, 1341 (1968a).
- — — SLATOPOLSKY, E.: The metabolic fate of vitamin D_3 - ^3H in chronic renal failure. *J. clin. Invest.* **47**, 2239 (1968b).
- LEE, S. W., McDONALD, J. E., LUND, J., DeLUCA, H. F.: Metabolism of vitamin D_3 - ^3H in human subjects. *J. clin. Invest.* **46**, 933 (1967a).
- SCOTT, S., LEE, S. W., DeLUCA, H. F.: Intestinal calcium absorption: nature of defect in chronic renal disease. *Science* **166**, 1154 (1969).
- WILLIAMS, F., LUND, J., DeLUCA, H. F.: Metabolism of vitamin D_3 - ^3H in vitamin D resistant rickets and familial hypophosphatemia. *J. clin. Invest.* **46**, 1907 (1967b).
- BAUER, G. C. H., CARLSSON, A., LINDQUIST, B.: Bone salt metabolism in human rickets studied with radioactive phosphorus. *Metabolism* **5**, 573 (1956).
- BÉLANGER, L. F.: Osteolysis: an outlook on its mechanism and its causation. In: *The parathyroid glands*, p. 137. Chicago: Univ. of Chicago Press 1965.

- BELL, N.H., GILL, J.R., JR., BARTTER, F.C.: On the abnormal calcium absorption in sarcoidosis. *Amer. J. Med.* **36**, 500 (1964).
- BINSWANGER, U., SCHENK, R.: Mineralisationsstörung bei chronisch azotämischer Osteodystrophie. *Dtsch. med. Wschr. Im Druck* (1971).
- BLUNT, J.W., TANAKA, Y., DELUCA, H.F.: The biological activity of 25-hydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D₃. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **61**, 1503 (1968).
- BORDIER, P., MATRAJT, H., HIOCO, D., HEPNER, G.W., THOMPSON, G.E., BOOTH, C.C.: Subclinical vitamin D deficiency following gastrectomy. *Lancet* **1968**, 437.
- CARLSSON, A.: Tracer experiments on the effects of vitamin D on skeletal metabolism of calcium and phosphorus. *Acta physiol. scand.* **26**, 212 (1952).
- HOLLUNGER, E., LINDQUIST, M., MAGNUSSON, T.: The effect of vitamin D on the citric acid metabolism. *Acta physiol. scand.* **31**, 317 (1954).
- CORRADINO, R.A., WASSERMANN, R.H.: Actinomycin D inhibition of vitamin-D₃ induced calcium-binding protein formation in chick duodenal mucosa. *Arch. Biochem.* **126**, 957 (1968).
- COUSINS, R.J., DELUCA, H.F., SUDA, T., CHEN, T., TANAKA, Y.: Metabolism and subcellular location of 25-hydroxycholecalciferol in intestinal mucosa. *Biochemistry* **9**, 1453 (1970).
- CRAWFORD, J.D., GR BETZ, D., TALBOT, N.B.: Mechanism of renal tubular phosphate reabsorption and the influence thereon of vitamin D in completely parathyroidectomized rats. *Amer. J. Physiol.* **180**, 156 (1955).
- CRUESS, R.L., CLARK, J.: Effect of hypervitaminosis D upon the phospholipids of metaphyseal and diaphyseal bone. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **126**, 8 (1967).
- DELUCA, H.F., WELLER, M., BLUNT, J.W., NEVILLE, P.F.: Synthesis, biological activity, and metabolism 22,23-³H-vitamin D₄. *Arch. Biochem.* **124**, 122 (1968).
- EISENBERG, E.: Effects of serum calcium level and parathyroid extracts in phosphate and calcium excretion in hypoparathyroid patients. *J. clin. Invest.* **44**, 942 (1965).
- ENGSTROM, G.W., DELUCA, H.F.: Vitamin D-stimulated release of calcium from mitochondria. *Biochemistry* **3**, 203 (1964).
- FELLERS, F.X., SCHWARTZ, R.: Etiology of the severe form of idiopathic hypercalcemia of infancy. *New Engl. J. Med.* **259**, 1050 (1958).
- FLANAGAN, B., NICHOLS, G., JR.: Metabolic studies in human bone in vitro. II. Changes in hyperparathyroidism. *J. clin. Invest.* **44**, 1795 (1965).
- FRASER, R., HARRISON, M., IBBERTSON, K.: The rate of calcium turnover in bone. *Quart. J. Med., N.S.* **29**, 85 (1960).
- FROST, H.M.: Bone remodelling dynamics. Springfield: Ch. C. Thomas 1963.
- GARNER, A., BALL, J.: Quantitative observations on mineralised and unmineralised bone in chronic renal azotaemia and intestinal malabsorption syndrome. *J. Path. Bact.* **91**, 545 (1966).
- GOLDHABER, P.: Bone-resorption factors, cofactors, and giant vacuole osteoclasts in tissue culture. The parathyroid glands (eds. GAILLARD, P.J., TALMAGE, R.V., BUDY, A.M.), p. 153. Chicago: University of Chicago Press 1965.
- HARRIS, F., HOFFENBERG, R., BLACK, E.: Calcium kinetics in vitamin D deficiency rickets. I. Plasma kinetic studies after intravenous and oral ⁴⁷Ca. *Metabolism* **14**, 1101 (1965).
- HARRISON, H.E., HARRISON, H.C.: Renal excretion of inorganic phosphate in relation to the action of vitamin D and parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* **20**, 47 (1941).
- — Intestinal transport of phosphate: action of vitamin D, calcium and potassium. *Amer. J. Physiol.* **201**, 1007 (1961).
- HARRISON, H.E., HARRISON, H.C.: Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium. *Amer. J. Physiol.* **208**, 370 (1965).
- — Actinomycin D inhibition of intestinal transport of calcium and of vitamin D action. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **121**, 312 (1966).
- — Comparison between crystalline dihydrotychysterol and calciferol in patients requiring pharmacologic vitamin D therapy. *New Engl. J. Med.* **276**, 894 (1967).
- IRVING, J.R.: A histological stain for newly calcified tissues. *Nature (Lond.)* **181**, 704 (1959).
- KIMBERG, D.V.: Effects of vitamin D and steroid hormones on the active transport of calcium by the intestine. *New Engl. J. Med.* **280**, 1396 (1969).
- KOWARSKI, S., SCHACHTER, D.: Effects of vitamin D on phosphate transport and incorporation into mucosal constituents of rat intestinal mucosa. *J. biol. Chem.* **244**, 211 (1969).
- LIFSHTIZ, F., HARRISON, H.C., HARRISON, H.E.: Effects of vitamin D in magnesium metabolism in rats. *Endocrinology* **81**, 849 (1967).
- MAWER, E.B., STANBURY, S.W.: Metabolism of vitamin D₃ in man. *Biochem. J.* **110**, 53P (1968).
- MELANCON, M.J., DELUCA, H.F.: Vitamin D stimulation of calcium-dependent adenosine triphosphatase in chick intestinal brush borders. *Biochemistry* **9**, 1658 (1970).
- MURRAY, T.K., DAY, K.C., KODIZEK, E.: The differentiation and assay of vitamin D₂ and D₃ by gas liquid chromatography. *Biochem. J.* **98**, 293 (1966).
- NORMAN, A.W.: The mode of action of vitamin D. *Biol. Rev.* **43**, 97 (1968).
- OLSON, E.B., DELUCA, H.F.: 25 Hydroxycholecalciferol: direct effect on calcium transport. *Science* **165**, 405 (1969).
- PATERSON, C.R., FOURMAN, P.: Collagen synthesis and carbohydrate metabolism of rachitic bone. *Biochem. J.* **109**, 101 (1968).
- PECHET, M.M., BOBADILLA, E., CARROLL, E.L., HESSE, R.H.: Regulation of bone resorption and formation. *Amer. J. Med.* **43**, 696 (1967).
- PONCHON, G., DELUCA, H.F.: The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J. clin. Invest.* **48**, 1273 (1969).
- RASMUSSEN, H., DELUCA, H.F., ARNAUD, C., HAWKER, C., STEDINGK, M.: The relationship between vitamin D and parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* **42**, 1940 (1963).
- ROHR, H.: Autoradiographische Untersuchungen über den Kollagenstoffwechsel bei der experimentellen Ratten-rachitis. *Z. ges. exp. Med.* **139**, 621 (1965).
- SCHACHTER, D., KIMBERG, D.V., SCHENKER, H.: Active transport of calcium by intestine: action and bioassay of vitamin D. *Amer. J. Physiol.* **200**, 1263 (1961).
- KOWARSKI, S., FINKELSTEIN, J.D., WONG, M.R.: Tissue concentration differences during active transport of calcium by intestine. *Amer. J. Physiol.* **211**, 1131 (1966).
- TAYLOR, R.L., LYNCH, H.J., JR., WYSOR, W.E., JR.: Seasonal influence of sunlight on the hypercalcemia of sarcoidosis. *Amer. J. Med.* **34**, 221 (1963).
- THOMAS, W.C., JR., MORGAN, H.E., CONNOR, T.B., HADDECK, L., BILLS, C.E., HOWARD, J.E.: Studies of anti-rachitic activity in sera from patients with disorders of calcium metabolism. *J. clin. Invest.* **38**, 1078 (1959).
- TRUMMEL, C., RAISZ, L.G., BLUNT, J.W., DELUCA, H.F.: 25 Hydroxycholecalciferol: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Science* **163**, 1450 (1969).
- WALLING, M.W., ROTHMAN, S.S.: Phosphate-independent, carrier-mediated active transport of calcium by rat intestine. *Amer. J. Physiol.* **217**, 1144 (1969).
- WASSERMANN, R.H.: Calcium transport by the intestine: a model and comment on vitamin D action. *Calc. Tiss. Res.* **2**, 301 (1968a).
- TAYLOR, A.N.: Vitamin D-dependent calcium-binding protein. *J. biol. Chem.* **243**, 3987 (1968b).
- WERNLY, M.: Die Osteomalazie. Stuttgart: Georg Thieme 1952.

Knochen, Calcium und Phosphat

- ARNAUD, C., RASMUSSEN, H., ANAST, C.: Further studies on the interrelationship between parathyroid hormone and vitamin D. *J. clin. Invest.* **45**, 1955 (1966).
- AVIOLI, L.V., BIRGE, S.J., SCOTT, S., SHIEBER, W.: The role of the thyroid gland during glucagon-induced hypocalcemia in the dog. *Amer. J. Physiol.* **216**, 939 (1969).
- BINSWANGER, U., UEHLINGER, E.: Zur Regulation der Sauer-calciumspiegel bei chronischer Pyelonephritis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **213**, 48 (1966).
- CARE, A.D., BATES, R.F.M., GITELMAN, H.J.: The role of glucagon in the release of thyrocalcitonin. *J. Endocr.* **43** (1969).
- COBURN, J.W., MASSRY, S.G.: Changes in serum and urinary calcium during phosphate depletion: studies on mechanism. *J. clin. Invest.* **49**, 1073 (1970).
- COPP, D.H.: Endocrine regulation of calcium metabolism. *Ann. Rev. Physiol.* **32**, 61 (1970).
- DELUCA, H.F., MORII, H., MELANCON, M.J., JR.: The interaction of vitamin D, parathyroid hormone and thyrocalcitonin. In: *Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)*, p. 448. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- EISENBERG, E.: Renal effects of parathyroid hormone. In: *Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)*, p. 465. Amsterdam: Excerpta Medica 1968.
- Effect of intravenous phosphate on serum strontium and calcium. *New Engl. J. Med.* **282**, 289 (1969).
- FEINBLATT, J., BÉLANGER, L.F., RASMUSSEN, H.: Effect of phosphate infusion on bone metabolism and parathyroid hormone action. *Amer. J. Physiol.* **218**, 1624 (1970).
- FERNLEY, H.N., BISAZ, S.: Studies on alkaline phosphatases: phosphorylation of calf intestinal alkaline phosphatase by ³²P-labeled pyrophosphate. *Biochem. J.* **107**, 279 (1968).
- FLEISCH, H., RUSSELL, R.G.G.: Pyrophosphate, polyphosphates and phosphatase. *Encyclopedia of pharmacology* (H. RASMUSSEN, ed.). New York: Pergamon Press 1970.
- — FRANCIS, M.D.: Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* **165**, 1262 (1969).
- — STRAUMANN, F.: Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature (Lond.)* **212**, 901 (1966).
- GOLDSMITH, R.S., WOODHOUSE, C.F., INGBAR, S.H., SEGAL, D.: Effect of phosphate supplements in patients with fractures. *Lancet* **1967I**, 687.
- GUDMUNDSON, T.V., MACINTYRE, I., SOLIMAN, H.A.: The isolation of thyrocalcitonin and a study of its effects in the rat. *Proc. roy. Soc. B* **164**, 460 (1966).
- HERBERT, L.A., LEMON, J., JR., PETERSON, J.R., LEMON, E.J.: Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J. clin. Invest.* **45**, 1886 (1966).
- KISTLER, H.J.: Treatment of hypercalcemia with inorganic phosphate. *Helv. med. Acta* **33**, 447 (1966).
- LAVENDER, A.R., PULLMAN, T.N.: Changes in inorganic phosphate excretion induced by renal arterial infusion of calcium. *Amer. J. Physiol.* **203**, 1025 (1963).
- LOTZ, M., ZISMAN, E., BARTTER, F.C.: Phosphorus depletion syndrome in man. *New Engl. J. Med.* **278**, 409 (1968).
- LUDWIG, G.D., KYLE, G.C., BLANCO, M. DE: Tertiary hyperparathyroidism induced by osteomalacia resulting from phosphorus depletion. *Amer. J. Med.* **43**, 136 (1967).
- MCLEAN, F.C., CHRIST, M.C.: *Bone, an introduction to the physiology of skeletal tissue*. Chicago: University Chicago Press 1961.
- NAGENT DE DEUXCHAISNES, C., CRANE, S.M.: The treatment of adult phosphate diabetes and Fanconi syndrome with neutral sodium phosphate. *Amer. J. Med.* **43**, 508 (1967).
- RAISZ, L.G., NIEMANN, I.: Effect of phosphate, calcium and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture. *Endocrinology* **85**, 446 (1969).
- RASMUSSEN, H., TENENHOUSE, A.: Thyrocalcitonin, osteoporosis and osteolysis. *Amer. J. Med.* **43**, 711 (1967).
- SHERWOOD, L.M., MAYER, G.P., RAMBERG, C.F., JR., KRONFELD, D.S., AURBACH, G.D., POTTS, J.T., JR.: Regulation of parathyroid hormone secretion. *Endocrinology* **83**, 1043 (1968).
- STERN, P.H., BELL, N.H.: Effects of glucagon on serum calcium in the rat and on bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* **87**, 111 (1970).
- TASHJIAN, A.H., JR.: Homeostasis of plasma calcium: effects of actinomycin D, parathyroidectomy and thyrocalcitonin. *Endocrinology* **77**, 375 (1965).
- Effects of parathyroidectomy and cautery of the thyroid gland on the plasma calcium level of rats with auto-transplanted parathyroid glands. *Endocrinology* **78**, 1144 (1966).

9. Normocalcämischer sekundärer Hyperparathyreoidismus

J. A. FISCHER

Die bei der Hypocalcämie gezeigte verstärkte Sekretion von Parathormon als Ursache des sekundären Hyperparathyreoidismus wird auf S. 974 beschrieben.

Werden Patienten mit Steatorrhoe und massiver Hypocalcämie kurzdauernd mit Vitamin D behandelt, normalisiert sich das Calcium im Serum innert Tagen. Der Hyperparathyreoidismus persistiert, obwohl der Stimulus der Senkung des Serumcalciums fehlt, was durch eine Vermehrung des Phosphatexkretionsindex, der Hydroxyprolinausscheidung im Urin und einer Vermehrung der Fibroosteoclasten in Knochenbiopsien belegt werden kann. Ein Patient war während mindestens 9 Monaten normocalcämisch, bis er an einer Encephalomalacie ad exitum kam. Er zeigte bei der Autopsie eine generalisierte Fibroosteoclasie sowie eine Hyperplasie der Parathyreoideae. Ein anderer Patient zeigte klinische Zeichen eines Hyperparathyreoidismus, nachdem er während über 1 1/2 Jahren normocalcämisch war.

Die Phosphaturie kann nicht auf Vitamin D zurückgeführt werden, da dieses selbst bei parathyreidektomierten Patienten in der gewählten Dosierung keinen Anstieg der Phosphatausscheidung über die Norm bewirkt; bei erhaltenen Parathyreoideae wird die Phosphatausscheidung in der Regel vermindert infolge Hemmung der Parathyreoideae durch einen gleichzeitigen Anstieg der Calciumkonzentration im Serum (ALBRIGHT, 1948). Die Hydroxyprolinausscheidung wird im Gegensatz zur Wirkung des Parathormons durch das Vitamin D vermindert (KLEIN, 1963).

Diese Form, von FISCHER (1968) als normocalcämischer, sekundärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet, ist vermutlich eine besondere Art des sekundären Hyperparathyreoidismus mit verändertem Rückkopplungsmechanismus in den Parathyreoideae. Diese werden empfindlicher auf einen Abfall der Serum-Calciumkonzentration oder der Abfall erfolgt häufiger und es kommt zum Hyperparathyreoidismus. Trotz Normalisierung des Serum-Calciums besteht die Malabsorption weiter in Schüben, und es muß mit einer verminderten Calciumresorption aus dem Darm gerechnet werden. Ferner wird im Zustand der Normocalcämie mehr Calcium ins Skelet eingebaut als bei Hypocalcämie und die Abwanderungsgeschwindigkeit des Calciums aus dem Plasma ist bei einer Verbesserung der Mineralisation, die in Knochenbiopsien verifiziert werden kann, zu erwarten.

Eine mögliche Stimulierung der Parathormonfreisetzung durch eine herabgesetzte Magnesiumkonzentration im Serum trotz Normocalcämie kann z.Z. weder bewiesen noch ausgeschlossen werden.

Die Abgrenzung gegenüber dem tertiären, autonomen Hyperparathyreoidismus ist nicht immer leicht. Bei einem normalen Serumcalcium ist die homeostatische Regulation der Serumcalciumkonzentration intakt. Eine kompensatorische Senkung des Serumcalciums durch eine vermehrte Freisetzung von Thyreocalcitonin, mit andern Worten, die Vermeidung einer Hypercalcämie ist bei einer erhöhten Hydroxyprolinausscheidung unwahrscheinlich.

Am ehesten entspricht der normocalcämische sekundäre Hyperparathyreoidismus der Rachitis des Kindes. In der Regel ist die Phosphatkonzentration im Serum erniedrigt. Dennoch bestehen Ähnlichkeiten, sieht man doch bei der Rachitis oft eine Vermehrung der Fibroosteoclasten, obwohl die Calciumkonzentration im Serum selten erniedrigt ist.

Zusammengefaßt handelt es sich um eine Form des Hyperparathyreoidismus, bei der die Hypocalcämie als üblicher Stimulus einer vermehrten Parathormonfreisetzung und die Hypercalcämie als Ausdruck einer Autonomisierung der Parathyreoideae fehlen und dennoch bei verminderter Calciumresorption im Darm und erhöhter Abwanderungsgeschwindigkeit des Calciums einerseits in das Skelet andererseits bei gleichbleibender Calciummobilisation aus dem Skelet eine vermehrte Sekretion von Parathormon — allerdings nur indirekt — nachgewiesen werden kann (Tabelle 10).

Tabelle 10. Zur Diagnose des normocalcämischen sekundären Hyperparathyreoidismus (CaS = Serum-Calcium, PEI = Phosphatexkretionsindex)

Hyperparathyreoidismus	CaS	OH-Proline im Urin	Fibroosteoclasten	PEI
Primärer	↑(→)			
Sekundärer	↓	↑(→)	↑(→)	↑(→)
sek. Normocalcämischer	→	↑	↑	↑
Tertiärer	↑	↑	↑(→)	↑
Thyreocalcitonin ↓		↓	?	

*Normocalcämischer
sekundärer Hyperparathyreoidismus*

- ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E. C., JR.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1948.
- FISCHER, J. A., BINSWANGER, U., SCHENK, R., MERZ, W., KISTLER, H.-J.: Normocalcemic secondary hyperparathyroidism and malabsorption. *Helvet. med. Acta* **35**, 30 (1969).
- KLEIN, L., CURTISS, P. H., JR.: The effect of vitamin D on hydroxyproline in vitamin-D deficiency rickets and resistant rickets. *J. Bone Jt Surg. A* **45**, 1542 (1963).